

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N° 787

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Serge LECHAT

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 5 Septembre 1932, à Monthermé (Ardennes)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 1958

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES NEPHROPATHIES VACCINALES
EN MILIEU MILITAIRE**

●

TRAVAIL DU DEUXIEME SERVICE DE MEDECINE
DE L'HOPITAL MILITAIRE DU VAL-DE-GRACE
(Médecin-Commandant J.-G. BERNARD)

Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : LECHAT

Prénom : SERGE

Date de soutenance : 7 juillet 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

LECHAT (SERGE) — Contribution à l'étude des néphropathies vaccinales en milieu militaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

LECHAT (SERGE) — Contribution à l'étude des néphropathies vaccinales en milieu militaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

LECHAT (SERGE) — Contribution à l'étude des néphropathies vaccinales en milieu militaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

LECHAT (SERGE) — Contribution à l'étude des néphropathies vaccinales en milieu militaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Serge LECHAT

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 5 Septembre 1932, à Monthermé (Ardennes)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 1958

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES NEPHROPATHIES VACCINALES
EN MILIEU MILITAIRE**

•

TRAVAIL DU DEUXIEME SERVICE DE MEDECINE
DE L'HOPITAL MILITAIRE DU VAL-DE-GRACE
(Médecin-Commandant J.-G. BERNARD)

Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-ptisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.	MM.
Anatomie	Neurologie
{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i>	{ LHERMITTE (F.)
{ CABROL (C.)	{ GRASSET (J.)
{ DEBEYRE (J.)	{ LE LORIER (G.)
{ OLIVIER (G.)	{ LEPAGE (F.)
Anatomie	Obstétrique
pathologique	{ MERGER (R.)
{ GAUTHIER-VILLARS	{ MORIN (P.)
{ (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>	{ RAVINA (J.)
{ BUSSER (F.)	{ ROBÉY (M.)
{ GUYGOU (Ch.)	Ophthalmologie
Bactériologie	{ BRÉGEAT (P.)
{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>	{ DESVIGNES (P.)
{ CHRISTOL (D.)	Orthopédie
Biochimie	{ JUDET (R.)
médicale	Oto-rhino-
{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i>	laryngologie
{ DESGREZ (P.)	{ AUBRY (M.)
{ POLONOVSKI (J.)	{ MADURO (R.)
{ SCHAPIRA (R.)	Parasitologie
Biologie	{ BRUMPT (L.-C.)
médicale	{ CHABAUD (A.)
Dermato-	{ ABOULKER (P.)
Syphiligraphie	{ BARCAT (J.)
Embryologie	{ BAUMANN (J.)
{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	{ CAUCHOIX (J.)
Histologie	{ DUBOST (C.)
{ N...	{ FAUREL (J.)
{ N...	Pathologie
Hydrologie	chirurgicale
Hygiène	{ FLABEAU (F.)
{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i>	{ GERMAIN (A.)
{ DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>	{ GOSSET (J.)
Maladies	{ LAURENCE (G.)
infectieuses	{ LORTAT-JACOB (J.)
{ BASTIN (R.)	{ MATHEY (J.)
Médecine légale	{ OLIVIER (Cl.)
{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i>	{ POILLEUX (F.)
{ GAULTIER (M.)	{ THOMERET (G.)
{ HADENGUE (A.)	{ VERNE (J.-M.)
Médecine	Pathologie
du travail	expérimentale
Neuro-chirurgie	{ LOEPER (J.)
{ ALBAHARY (C.)	{ MAURICE (P.)
{ DAVID (M.)	

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOUDIN (G.)	Pharmacologie . . .	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISSAUD (H.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEROT (M.)		GOUGEROT (L.)
	DOMART (A.)	Pneumo- Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	LAMOTTE (M.)		PICHOT (P.)
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	MACREZ (Cl.)	Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
	MILLIEZ (P.)		DELBARRE (F.)
	PÉQUIGNOT (H.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	PERRAULT (M.)	Stomatologie . .	CERNÉA (P.)
	RAMBERT (P.)		CHAPUT (Mme A.)
	ROYER (P.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	THIEFFRY (St.)		KUSS (R.)
Pédiatrie	TURIAF (J.)	Urologie	KUSS (R.)
	WOLFROMM (R.)		
	N...		
	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		
	LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)		
	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique psychiatrique .	BARLIK (H.)
	KOURILSKY (R.)		
	MARCHAL (G.)		
Clinique neurologique . .	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires { Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

*En témoignage de mon affection et de ma
reconnaissance.*

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON FRERE

LE DOCTEUR ROBERT LECHAT
Médecin-Capitaine des Troupes Coloniales

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

Professeur de Clinique Propédeutique Médicale

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Académie Française

Grand Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT J.G. BERNARD

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Médecin-chef du II^e Service de Médecine

Qui nous a inspiré ce travail et nous a guidé avec sollicitude dans son élaboration.

Il nous a accueilli dans son service avec bienveillance. Nous lui devons une grande partie de notre formation médicale.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. WOLFROMM

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Nous le remercions de la bienveillance
dont il a fait preuve à notre égard.*

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE J. LAABAN

Assistant des Hôpitaux Militaires

*Nous devons à sa grande compétence
l'étude clinique de cette thèse.*

*Nous sommes heureux de pouvoir lui ex-
primer notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE B. PERROT

Assistant des Hôpitaux Militaires

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE A. MASBERNARD

Assistant des Hôpitaux Militaires

*Nous gardons de leurs conseils amicaux
un souvenir reconnaissant.*

A MESDAMES LES INFIRMIERES

DU II^e SERVICE DE MEDECINE
DE L'HOPITAL MILITAIRE DU VAL-DE-GRACE

INTRODUCTION

« Au premier rang des accidents qui débordent le cadre symptomatique des réactions vaccinales banales se placent les atteintes rénales ».

MEERSSEMAN.

La vaccination triple associée (antidiphtérique, antitétanique, antitypho-paratyphoïdique ou T A B - D T) a été rendue obligatoire dans l'Armée Française sous l'impulsion du Médecin-Général Inspecteur ROUVILLOIS, par la loi du 15 Août 1936.

Cette méthode a fait ses preuves. La disparition presque complète de la diphtérie, du tétanos et des fièvres typhoïdes lors du dernier conflit mondial suffit à en fixer la valeur.

Cependant, à côté des réactions locales ou générales banales qui suivent habituellement la vaccination, on peut observer quelquefois des complications viscérales, notamment rénales.

Ces atteintes rénales avaient attiré l'attention des premiers auteurs, tant après vaccination simple (anatoxine diphtérique ou vaccin T A B) qu'associée (vaccin triple).

MEERSSEMAN insistait sur la rareté de tels accidents (13 cas sur 10.000 vaccinés) et sur leur habituelle bénignité. A côté de l'oligurie ou de l'albuminurie transitoire, les manifestations le plus souvent observées furent l'anurie (NOBECOURT et PEYRE; BOUTTIER et CHAUVIN; MERY et HALLÉ; LEVY; MEERSSEMAN) ou la néphrite hématurique (BOIDE, SIMONIN; COVELLE-PARAIRE-JACQUIER; HALLÉ; DUFOURT; MARTIN, LOISEAU, LAFAILLE; BERTOYE, DESCHAVANNE et MONNET). Mais certains cas de néphrites œdémateuses (VAIREL; DUFOURT) ou albumino-cytologiques (FRIBOURG-BLANC; MOINE), furent rapportés.

Si l'évolution favorable est la règle, ces néphrites laissent aussi souvent des séquelles rénales (2 des 13 malades de MEERSSEMAN; HENRI; ALAIZE; DUFOURT) et peuvent évoluer vers la grande azotémie (F. VERRIER).

Enfin, des syndromes néphrotiques ont été décrits après TAB-DT (BELLENGER; PICARD), ou anatoxine diphtérique (DUFOURT; DESBOS).

Soulignons dès à présent qu'aucun accident rénal n'a été rapporté après vaccination simple par l'anatoxine tétanique.

Parallèlement, de nombreuses théories ont été proposées pour expliquer la pathogénie de ces accidents. Nous devons surtout à SOHIER et ses élèves, ALAIZE et RABY, la démonstration du rôle de l'allergie dans le mécanisme de certaines complications vaccinales, rénales en particulier.

Nous avons pu recueillir personnellement, dans le Service du Médecin-Commandant J.G. BERNARD, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce, un certain nombre d'observations d'atteinte rénale en rapport avec la vaccination triple associée.

Le but de ce travail sera d'en dresser une étude d'ensemble.

Cette synthèse nous permettra de préciser les mesures pratiques destinées à en éviter la survenue. Enfin, l'absence d'allergie vis-à-vis de l'anatoxine tétanique nous amènera à discuter le problème de cette vaccination chez certains sujets présentant une contre-indication à la vaccination triple associée.

Ce travail comprendra quatre chapitres :

I : AGRESSION VACCINALE ET PHYSIOPATHOGÉNIE DES GLOMÉRULO-NÉPHRITES.

II : MISE EN ÉVIDENCE DE L'ALLERGIE VACCINALE.

III : EXPOSÉ DES FAITS CLINIQUES.

IV : DÉDUCTIONS PRATIQUES.

CHAPITRE I

AGRESSION VACCINALE ET PHYSIOPATHOGENIE DES GLOMERULONEPHRITES

La vaccination représente une agression à laquelle l'organisme va répondre par la mise en œuvre d'un certain nombre de réactions. Avec MADURO, nous distinguerons :

- Les réactions non spécifiques, c'est-à-dire sans rapport avec la nature de l'agent agresseur : ébranlement du système neuro-végétatif et perturbations du couple hypophyso-surrénalien.
- Les réactions spécifiques par formation d'anticorps strictement adaptés à l'antigène en cause. Chez certains sujets, préalablement sensibilisés, ce conflit antigène-anticorps est responsable d'une réaction allergique.

Chacune de ces réactions est actuellement à la base d'une hypothèse pathogénique concernant les glomérulo-néphrites. Nous les envisagerons successivement.

I. — SYNDROME D'IRRITATION ET NEPHRITES D'ORIGINE NEURO-VEGETATIVE

« Le fonctionnel précède souvent l'anatomique et c'est lui qui le crée. » Cette affirmation de LERICHE pourrait résumer « le syndrome d'irritation » de Reilly, élaboré à la suite d'une expérimentation rigoureuse menée depuis 1929.

Cet auteur montra que l'excitation d'un nerf sympathique, soit directement, soit par l'intermédiaire d'arcs réflexes, détermine à distance des réactions vaso-motrices (vaso-constriction suivie de vasodilatation). Ces troubles fonctionnels sont réversibles. A la suite d'une excitation intense ou prolongée, c'est-à-dire d'une « irritation », les désordres vaso-moteurs ainsi créés engendrent des lésions anatomiques irréductibles.

Outre leur nature vaso-motrice, ces désordres possèdent en commun un certain nombre de caractères :

- leur absence de spécificité : des lésions de même nature peuvent être créées par des agents les plus divers, physiques ou chimiques. Elles ne diffèrent entre elles que par leur importance;
- leur inconstance : leur survenue dépend de facteurs adjuvants, héréditaires ou acquis (influences hormonales et surtout résistance des capillaires à l'anoxie);
- la diffusion des lésions :
 - lésions d'organes très éloignés du siège de l'irritation;
 - vaso-dilatation cérébrale créant des réflexes secondaires qui entretiennent l'irritation après la cessation de l'excitation périphérique (BONVALLET, DELL, HIEBEL).

* *

Le glomérule rénal, de par sa constitution anatomique, paraît particulièrement prédisposé à subir de telles perturbations vaso-motrices. REILLY et ses collaborateurs ont pu reproduire des glomérulo-néphrites aiguës histologiquement identiques aux néphrites humaines. Les mêmes phénomènes peuvent être reproduits par injection de substances variées (silice, peptone, sérum hétérogène) dans la muqueuse pharyngée. La novocaïnisation régionale ou l'énervation rénale préalable suppriment ces phénomènes.

Le rôle de l'innervation sympathique a été également mis en évidence par PASTEUR VALLERY-RADOT, dans le mécanisme de l'albuminurie orthostatique. Chez l'animal à reins énnervés, l'albuminurie orthostatique n'apparaît pas comme chez les témoins.

En conclusion, le syndrome d'irritation de Reilly, réponse non spécifique à une agression nociceptive est capable, par les désordres vaso-moteurs qu'il crée à distance, d'engendrer des lésions rénales identiques aux glomérulo-néphrites humaines.

II. — PERTURBATIONS DU COUPLE HYPOPHYSO-SURRENALIEN

A côté du syndrome d'adaptation de Reilly, la réaction non spécifique de l'organisme à l'agression peut se traduire par des troubles des sécrétions hypophyso-surrénales. Ces perturbations métaboliques sont à la base du « syndrome général d'adaptation » de Selye.

La rupture d'équilibre entre ACTH, glucocorticoïdes et STH, minéralo-corticoïdes détermine les phénomènes de choc. La prédominance des hormones de la défense est responsable des « maladies de l'adaptation ». Dans la conception de Selye, la néphrite serait donc le résultat de cette inadaptation.

Cet auteur a pu reproduire chez le rat un processus de néphrosclérose avec hypertension, par injection continue de DOCA.

En fait, il est très difficile de dissocier système neuro-végétatif et glandes endocrines. Aussi, en 1952, SELYE fait jouer un rôle secondaire au système nerveux dans les réactions de défense de l'organisme. De son côté, REILLY écrit : « ...Couplé avec les surrénales, le système sympathique subit les dérèglements d'origine hypophysaire qui perturbent son activité. Dès lors, ne saurait-on s'étonner que certaines lésions énumérées plus haut procèdent des troubles endocriniens ou rappellent celles qu'obtint expérimentalement M. SELYE, et qui prennent place dans son syndrome d'adaptation. »

Aussi peut-on se demander, avec DECOURT, si syndrome d'adaptation et phénomène de Reilly ne sont pas un seul et même phénomène.

III. — REACTIONS SPECIFIQUES DE L'ORGANISME : THEORIE ALLERGIQUE DES GLOMERULO-NEPHRITES

Lorsqu'un germe pénètre dans l'organisme, trois facteurs spécifiques entrent en jeu :

- 1° L'agent microbien.
- 2° Les toxines élaborées par ce germe.
- 3° La réponse spécifique de l'organisme à ces agressions.

L'agent microbien peut déterminer des lésions en rapport avec son pouvoir pathogène (pouvoir de multiplication *in situ*). A la faveur d'une phase septicémique atténuée, le rein serait le siège d'une localisation secondaire responsable de la glomérulo-néphrite. Cette « théorie bactériémique » n'a pas résisté aux faits (stérilité des hémocultures). Elle sort du cadre de ce travail : le vaccin triple associé ne contient pas de germe vivant.

Le germe peut aussi léser le rein par l'intermédiaire de ses toxines. Cette « théorie toxinienne » de Rosenow est insoutenable en matière de vaccination. Les épreuves de toxicité qui font partie des techniques de contrôle des vaccins à utilisation humaine permettent de l'affirmer. AUBERTIN et BOUDOU citent le cas d'un diphtérique

qui, à la suite d'une confusion avec le sérum, a reçu 150 cm³ d'anatoxine diphtérique sans qu'apparaissent des signes d'intoxication.

L'organisme ne reste pas passif devant cette agression. Il va répondre par l'élaboration d'anticorps spécifiques, c'est-à-dire adaptés à la nature du germe intéressé. Que le sujet ait été antérieurement sensibilisé à l'antigène et la réaction antigène-anticorps devient un conflit responsable de désordres viscéraux. C'est la base de la théorie allergique des glomérulo-néphrites.

Cette conception repose sur un certain nombre de notions d'ordre immunologique que nous rappellerons brièvement.

Il s'agit tout d'abord d'une allergie mixte, humorale et tissulaire. Les antigènes, essentiellement les toxines microbiennes, provoquent la formation d'anticorps libres dans la circulation et, par conséquent, transmissibles.

Une partie de ces anticorps peut se fixer au niveau du rein qui devient l'organe sensibilisé ou « organe de choc » (PASTEUR VALLERY-RADOT). Cette sensibilisation s'effectue à la faveur d'un contact prolongé ou réitéré avec l'antigène promu « allergène ».

Une latence est nécessaire à l'élaboration de ces anticorps. Elle est cliniquement retrouvée.

Lorsque l'antigène se trouvera en contact avec les anticorps fixés sur le rein, se produira une libération d'histamine cellulaire responsable des lésions.

L'allergène responsable peut enfin être identifié par la pratique de tests cutanés : intradermo-réaction à la toxine microbienne responsable. Une intradermo-réaction aux germes microbiens en cause peut aussi être pratiquée car, parallèlement à l'allergie toxinienne, s'est développée une allergie microbienne.

Ces faits sont d'interprétation difficile et, surtout, de valeur discutable lorsqu'il s'agit du streptocoque vis-à-vis duquel tous les sujets ou presque sont sensibilisés.

Signalons enfin, qu'à côté de l'allergie microbienne spécifique, existe une allergie non spécifique : l'organisme sensibilisé à un germe peut faire une réaction allergique lors de l'introduction d'un autre germe (hétéro-allergie de Schwartzmann).

Partant de cette hypothèse, des glomérulo-néphrites aiguës semblables aux néphrites post-angineuses ont été reproduites chez l'animal sensibilisé au streptocoque. Ce résultat fut obtenu par injection de toxine streptococcique (LONGCOPE et LUKENS), ou d'un filtrat de culture (DUVAL et HIBBARD), (PASTEUR VALLERY-RADOT, DEROT, GAUTHIER-VILLARS).

Ces néphrites, exclusivement aiguës, ne possèdent pas le potentiel évolutif des néphrites humaines, mais l'allergie streptococcique paraît jouer un rôle essentiel dans leur déterminisme (FRITEL, ANTOINE, DUCROT).

Des néphrites allergiques peuvent être expérimentalement reproduites chez l'animal par injection de sérum antirein (MASUGI, CALVETI) ou antiorgane. Le même résultat peut être obtenu par un sérum de cheval ou de bœuf non préparé injecté au lapin (MAC LEAN, RICH). Ces néphrites possèdent le potentiel évolutif des glomérulo-néphrites humaines et sont histologiquement identiques. Pour certains auteurs, et par analogie, la production d'auto-anticorps par le glomérule malade devenu antigène expliquerait l'évolutivité des néphrites humaines.

* * *

Il paraît logique d'intégrer les néphrites vaccinales dans le cadre de cette théorie. La vaccination triple associée suscite la formation d'anticorps, supports de l'immunité active. Sous l'influence d'une sensibilisation préalable aux antigènes spécifiques, à la faveur d'une infection évidente ou occulte, soit simplement du fait d'une vaccination antérieure, l'injection de l'antigène vaccinal va provoquer une réaction allergique, soit générale, soit viscérale et notamment rénale si le rein est l'organe « de choc ».

Les susceptibilités individuelles vis-à-vis du vaccin peuvent s'interpréter comme des différences de sensibilisation dont on connaît la variabilité d'un sujet à l'autre, et, dans le temps, chez un même individu. Elles permettent d'expliquer, comme nous le verrons lors de l'étude clinique, la survenue de ces néphrites chez des sujets apparemment indemnes.

Mais l'on conçoit facilement qu'une réaction allergique générale puisse déterminer, secondairement, au niveau d'un rein antérieurement lésé, une aggravation lésionnelle ou une reprise évolutive (Théorie de la meiopragie viscérale).

Cependant, on ne peut affirmer le déclenchement exclusivement allergique de ces accidents. Au cours des recherches allergologiques qui seront ultérieurement exposées, il nous a été donné de constater que certains sujets, présentant une allergie cutanée parfois importante, avaient supporté sans aucune réaction anormale l'injection vaccinale. On ne doit, par ailleurs, pas oublier que chaque germe microbien est « une mosaïque d'antigènes » et que les solutions de toxine contiennent d'autres facteurs, antigéniques ou non.

L'injection vaccinale réalise donc, avec le T A B - D T, l'injection d'un nombre considérable de substances, les unes antigéniques

jouant un rôle plus ou moins immunisant, et de substances non antigéniques susceptibles de déclencher un état de choc non spécifique, et d'ébranler directement le système sympathique et le couple hypophyso-surrénalien.

Les études menées sur les vaccins, leur essai sur l'animal d'expérience, permettent de penser cependant que ce deuxième mécanisme n'entre que rarement en jeu. Il faut admettre qu'il peut jouer un rôle — par suite de réactions se rapprochant de celles dénommées « idiosyncrasie » — difficile à déterminer comme à dissocier de celui des réactions proprement allergiques. Rappelons enfin que le substrat de ces dernières n'est pas obligatoirement en relation avec l'antigène responsable de la réaction d'immunité. Ce fait explique l'importance des techniques visant à produire des vaccins aussi dépourvus que possible des substances antigéniques non immunisantes (emploi de milieux synthétiques, procédés de purification, etc...)

IV. — CONCLUSION

L'allergie paraît devoir expliquer le déterminisme des glomérulo-néphrites et, en particulier, des néphrites vaccinales. Le conflit antigène-anticorps lèse le rein sensibilisé. La glomérulo-néphrite apparaît comme l'expression de ce conflit.

Mais il est possible que cette atteinte rénale se fasse par l'intermédiaire du système neuro-végétatif (REILLY), ou du couple hypophyso-surrénalien (SELYE). WYROPAJEV a montré que l'énervation rénale supprimait les réactions allergiques des animaux sensibilisés au sérum de cheval, lors d'une nouvelle introduction de ce sérum dans l'artère rénale. Chez le chat ou le lapin sensibilisés au sérum humain, un rein étant énervé, la réinjection du sérum dans la sa-phène ne produit aucune réaction, alors que le rein sain est le siège d'une intense vaso-constriction (REILLY). Cependant, l'allergie vaccinale reste le primum movens de ces désordres rénaux. La seconde partie de ce travail sera consacrée à sa mise en évidence.

CHAPITRE II

MISE EN EVIDENCE DE L'ALLERGIE VACCINALE

La méthode des vaccinations associées est due à RAMON. Cet auteur montra que l'adjonction d'une substance inerte, non spécifique (tapioca pulvérisé), à l'anatoxine diphtérique, augmentait considérablement l'immunité antitoxique. Partant de ce principe, il fut amené, en compagnie de ZOELLER, à préparer un vaccin antidiphtérique-antitétanique et antitypho-paratyphoïdique.

Les quantités d'antitoxine produite étaient nettement supérieures, tandis que la qualité du vaccin TAB, promu au rôle de substance adjuvante, n'était pas affectée. Les réactions vaccinales semblaient moins fréquentes qu'avec le TAB seul, fait attribué par RAMON à la persistance de traces de formol modifiant discrètement les germes. Les divers composants ont une action synergique.

Néanmoins, il est nécessaire de mettre en évidence séparément l'allergie à chacun des composants de ce vaccin, afin de pouvoir déterminer avec précision la ou les fractions responsables des complications rénales.

Nous étudierons successivement :

- 1° L'allergie diphtérique.
- 2° L'allergie typho-paratyphoïdique.
- 3° Le problème de « l'allergie » tétanique.

I. — ALLERGIE DIPHTERIQUE ET REACTION DE SCHICK PRECOCE

a) TECHNIQUE

L'antigène utilisé est une toxine diluée de telle façon que 1/10 de cm³ renferme 1/50 de la dose minima mortelle pour un cobaye de 250 g. Notons que cet antigène se conserve très mal, même à la glacière.

Une même dose de cet antigène, mais chauffée à 70° pendant dix minutes pour supprimer l'action toxique, est utilisée comme témoin.

Un dixième de cm³ d'antigène est injecté strictement par voie intradermique, à la face antérieure de l'avant-bras droit, dont la peau fine est favorable à une lecture correcte.

L'injection témoin sera pratiquée, dans les mêmes conditions et de façon symétrique au niveau de l'avant-bras gauche.

b) LECTURE

La réaction de SCHICK présente deux réactions qui se succèdent et s'intriquent dans le temps.

1° Dès la vingt-quatrième heure, apparaît une réaction *érythémato-œdémateuse*, égale au niveau des deux avant-bras. Elle disparaît en règle vers le septième jour. C'est la *fausse réaction* ou *pseudo-réaction* (ZINGUER).

2° A la quarante-huitième heure apparaît, uniquement au niveau de l'avant-bras droit (toxine non chauffée), une *lésion nécrotique* avec aréole rouge maxima au sixième jour. Elle évolue en huit-dix jours vers la desquamation, laissant une pigmentation cuivrée.

C'est la *véritable réaction de Schick*, de signification très précise. Toute réaction positive (lésion nécrotique) indique que le sérum du sujet testé contient moins de 1/30 d'unité antitoxique. C'est donc une réaction capable de déceler la réceptivité ou, en cas de réaction négative, l'immunité d'un sujet vis-à-vis de la diphtérie.

c) SIGNIFICATION DE LA FAUSSE REACTION

Elle révèle une allergie aux protéines diphtériques. LEREBoullet et JOANNON ont noté la survenue de réactions vaccinales locales importantes chez les enfants présentant une fausse réaction de Schick. Ces faits furent confirmés chez le grand enfant par ROUBINOVITCH, LOISEAU, LAFAILLE, chez l'adulte par ZœLLER.

Mais cette réaction est-elle spécifique? Ne révèle-t-elle pas, au contraire, une sensibilisation banale à une protéine quelconque?

Elle ne possède pas les caractères de la protéino-réaction banale, telle qu'elle est obtenue par injection de protéines hétérogènes diverses. Ces protéino-réactions sont « d'un polymorphisme et d'une variabilité déconcertante » (LEREBoullet, BOULANGER, PILET, LELONG), apparaissent et disparaissent dans les heures qui suivent l'injection. La pseudo-réaction apparaît, au contraire, à la vingt-quatrième heure, sous forme d'un érythème, mais surtout d'une *infiltration œdémateuse* qui seule doit être retenue.

En outre, elle survient chez des sujets ayant été en contact avec le bacille diphtérique et sa toxine. Ce contact peut être évident : DUDLEY, avait remarqué l'extrême fréquence de cette fausse réaction chez les élèves de l'École Navale Royale de Greenwich antérieurement atteints de diphtérie. La sensibilisation peut aussi se faire à la faveur d'une affection occulte, expliquant le fait que la proportion de pseudo-réactions croît avec l'âge (LEREBOULLET-JOANNON, ROUBINOVITCH-LOISEAU-LAFAILLE, ZÖLLER, BARANSKI-BROKMAN).

Il existe, par ailleurs, un étroit parallélisme entre pseudo-réaction de Schick et anatoxi-réaction de Zœlier. Ce fait, déjà constaté par ZÖLLER, fut retrouvé par SOHIER et RABY. Ces derniers auteurs, pratiquant simultanément les deux injections intradermiques, notèrent la coexistence de 25 pseudo-réactions avec 17 anatoxi-réactions positives. Or l'on sait que cette dernière réaction, destinée à explorer l'allergie diphtérique, utilise comme antigène une dilution au 1/50 d'anatoxine diphtérique dont on injecte 1/10 de cm³. Sa positivité se traduit par la présence, à la vingt-quatrième heure, d'un érythème avec infiltration des tissus sous-jacents histologiquement de type allergique : « nécrose fibrinoïde du tissu collagène (SÉZARY, MAURIC, LEVY-COBLENTZ, CHAUVILLON). Cette anatoxi-réaction possède en outre les caractères de la pseudo-réaction. Sa positivité croît avec l'âge (LEREBOULLET et coll.). Elle ne possède pas les caractères des protéino-réactions banales, ne pouvant être reproduite par injection de sérum de cheval (ZÖLLER). Par contre, une réaction identique peut être obtenue par injection d'un filtrat de culture de bacilles de Loeffler, chauffé un quart d'heure à 105° (ZÖLLER).

Dans le dessein d'éliminer les réactions dues à des facteurs non toxiniens (protéines bacillaires du bouillon de culture), RABY compara les anatoxi-réactions avec l'anatoxine brute et une anatoxine purifiée. Ce dernier produit, préparé suivant la méthode de Ramon, Boivin, Richou, est pratiquement débarrassé des protéines non toxiniennes. Sur 56 réactions positives l'auteur n'obtint qu'une discordance dans les résultats obtenus.

En 1950, PAPPENHEIMER et LAWRENCE ont vacciné contre la diphtérie deux groupes de 1.500 soldats américains. Les premiers furent immunisés par l'anatoxine brute, les seconds reçurent une anatoxine purifiée. Or, quoique moins nombreux, les accidents de type allergique dus à l'anatoxine purifiée furent aussi sévères. Ces auteurs observèrent ces réactions chez des sujets immuns (Schick négatif). Cependant, nous avons pu parfois constater la coexistence d'une pseudo-réaction et d'une réaction de Schick positive. Certains sujets sont donc sensibilisés aux antigènes diphtériques alors qu'ils ne sont pas encore immuns.

Ces faits nous montrent qu'à côté de l'allergie microbienne, l'allergie toxinienne joue un rôle essentiel dans les réactions ou complications vaccinales.

En résumé, l'immunité diphtérique est une immunité antitoxique explorée par la « véritable réaction » de Schick.

Dans certains cas, cette immunité peut s'accompagner d'une allergie toxinienne et peut-être microbienne, toutes deux étroitement spécifiques. Cette allergie peut être mise en évidence par l'anatoxi-réaction de Zoëller ou la « fausse réaction » de Schick. Pour cette raison, nous préférons adopter le terme de réaction de Schick-allergique, réservant le terme de réaction de Schick-normale à l'absence de réaction.

d) FREQUENCE DE L'ALLERGIE DIPHTERIQUE

Nous avons exploré l'allergie diphtérique chez 481 malades hospitalisés dans le II^e Service de Médecine du Val-de-Grâce. Tous étaient des adultes, âgés en moyenne de vingt à trente ans, vaccinés dans l'enfance ou au cours du service actif. Les albuminuriques et les néphritiques ont été volontairement exclus de cette statistique. Ils feront l'objet d'une étude séparée. 72 réactions de Schick-allergique (soit 14.97 % des cas) ont été relevées contre 409 normales. Il semble donc exister dans une population adulte, du sexe masculin, prise au hasard 15 % de sujets allergiques. Ce chiffre est nettement inférieur à celui de BARANSKI et BROKMAN (48 % de fausses réactions). Cette discordance tient vraisemblablement à une différence de lecture. Nous n'avons personnellement tenu compte que de l'infiltration œdémateuse perceptible « au doigt ». Toute réaction érythémateuse, même importante, fut considérée comme normale.

II. — L'ALLERGIE TYPHO-PARATYPHOÏDIQUE ET L'INTRADERMO-REACTION AU VACCIN TAB

a) TECHNIQUE

Nous avons adopté la technique d'Alaïze et Sohier. L'antigène utilisé est une solution de vaccin TAB de l'Institut Pasteur, diluée au 1/10 par du sérum physiologique. 1/10 de cm³ de cette solution est injecté dans le derme de la région deltoïdienne au moyen d'une seringue type Barthélemy.

b) LECTURE

Cette réaction, qui débute à la sixième heure, est maxima à la vingt-quatrième heure sous forme d'un œdème et d'une rougeur locale. Cet érythème qui, dans certains cas, atteint une surface considérable (paume de main), s'observe pratiquement chez tous les sujets et n'est pas un critère de positivité. Seule doit être retenue la réaction œdémateuse perçue à la palpation (papule indurée).

Dans certains cas, enfin, on peut observer une importante infiltration locale, avec rougeur, chaleur, et douleur, et parfois même un clocher thermique.

c) SIGNIFICATION

De nombreux tests furent employés pour mettre en évidence, dans un but purement diagnostic, les phénomènes de sensibilisation spécifique aux protéines typho-paratyphoïdiques.

Ce furent d'abord les nombreuses tentatives d'ophtalmo-réactions, à la suite de CHANTEMESSE, et, par analogie avec l'ophtalmo-réaction utilisée par CALMETTE dans la tuberculose.

Puis MALISH, ZUPNICK et LINK, entre autres, s'adressèrent à la cuti-réaction.

Enfin, l'intradermo-réaction fut utilisée par de nombreux auteurs.

Or les résultats sont d'une discordance et d'une contradiction telles que la variabilité dans la préparation de l'antigène utilisé (émulsion de cultures tuées ou endoprotéines purifiées) ne suffit pas à les expliquer.

Ceci tient au fait que les réactions cutanées ne traduisent, ni une infection latente, ou patente, ni une réaction d'immunité. Elles ne sont que le témoin d'un contact antérieur sensibilisant avec les bacilles typhiques. Cette sensibilisation spécifique peut s'accompagner d'une sensibilisation non spécifique par les bactéries intestinales, colibacille et entérocoque en particulier (GERNEZ).

Ces réactions sont actuellement tombées dans l'oubli car elles ont cédé le pas aux méthodes d'isolement du germe (hémoculture et coproculture) et aux séro-diagnostics.

Cependant, l'hypothèse selon laquelle l'intradermo-réaction pourrait être utilisée dans la prévention des accidents vaccinaux avait déjà été émise. En 1924, TEISSIER, REILLY, RIVALIER, CAMBASSEDÈS et DELALANDE écrivaient : « L'usage des intradermo-réactions avant et après la vaccination permettra de réduire l'importance des doses ou le nombre des injections chez les sujets naturellement hypersen-

sibles vis-à-vis de l'antigène typhique. Il existe un parallélisme rigoureux entre l'étendue des réactions locales déterminées par l'injection de bacilles typhiques tués ou de ses extraits dans la peau, et l'intensité des accidents généraux engendrés par l'inoculation sous-cutanée des mêmes substances. Les réactions fébriles que l'on a reproché à la vaccination typhique d'occasionner ne sont donc pas l'expression d'un choc protéinique banal, elles sont, dans l'immense majorité des cas, *le résultat d'un conflit spécifique chez des individus déjà en état d'allergie.* »

LEMIERRE en France, NICHOLS et HITCHENS aux États-Unis arrivent aux mêmes conclusions.

Mais nous devons surtout à SOHIER, dans la thèse d'ALAIZE, la démonstration du parallélisme entre certains accidents vaccinaux et la positivité de la réaction au T A B pratiquée et lue suivant la technique exposée plus haut. Ces auteurs insistent sur le fait qu'elle n'est pas capable de laisser prévoir toutes les complications vaccinales mais uniquement celles qui sont en rapport avec un conflit spécifique, en particulier *les accidents rénaux.*

Aussi concluons-nous, avec le Professeur DARBON : « La pratique de ces tests cutanés au T A B est une excellente méthode de prophylaxie des accidents vaccinaux dont la nature allergique est démontrée. Le praticien aura souvent intérêt à recourir à eux dans certains cas litigieux. »

d) RESULTATS PERSONNELS

Pour SOHIER et ALAIZE, la proportion d'allergiques au T A B, chez les sujets antérieurement vaccinés, est de 15,6 %.

Nous avons personnellement exploré l'allergie aux protéines typho-paratyphoïdiques chez 70 sujets normaux, vaccinés à l'âge scolaire et au cours du service actif. 25 réponses furent positives représentant 35 % des cas.

Cette nette discordance dans les résultats obtenus souligne les difficultés rencontrées dans l'appréciation de cette réaction cutanée.

III. — LE PROBLEME DE « L'ALLERGIE » TETANIQUE

Les accidents imputables à la vaccination antitétanique sont extrêmement rares. On peut donc se demander si elle peut être incriminée dans la genèse des néphrites vaccinales. En d'autres termes, existe-t-il une allergie tétanique ?

Il est remarquable de constater que les rares accidents décrits l'ont été par des auteurs anglo-saxons. WINTINGHAM signale deux chocs anaphylactiques après revaccination par l'anatoxine tétanique. L'auteur insiste sur la rareté de tels faits : 2 sur 61.942 vaccinés, et surtout constate l'allergie cutanée marquée de ces malades vis-à-vis d'une dilution au 1/10.000 de peptone Witte. PARISH et OAKLEY, relatant un cas analogue, soulignent de même leur rareté et le rôle de la peptone Witte dans leur genèse.

Ces publications sont antérieures à 1940. La culture de *Clostridium Tetani* sur milieux synthétiques a amené la disparition presque complète de ces accidents.

Les échecs rencontrés lors des tentatives destinées à mettre cette « allergie » toxinnienne en évidence viennent à l'appui de cette hypothèse. LÉREBOULLET essaya d'explorer cette sensibilisation par la pratique d'une intradermo-réaction à l'anatoxine tétanique diluée au 1/10. RARY, par analogie avec l'anatoxo-réaction de Zoeller, fit la même tentative. En dehors d'un érythème fugace, disparu à la vingt-quatrième heure, ces deux auteurs ne constatarent aucune réaction œdémateuse locale, preuve de positivité.

Nous avons nous-mêmes pratiqué cette intradermo-réaction à l'aide de 1/10 de cm³ d'anatoxine pure. Sur 400 sujets explorés (dont 13 asthmes allergiques en cours de désensibilisation spécifique et 16 néphritiques), nous n'avons obtenu aucune réponse positive.

Chez 4 malades présentant une néphrite hématurique, le débit des hématies minute, vérifié avant et après intradermo-réaction, n'a pas subi de variation. Or, nous avons pu constater à plusieurs reprises une hausse sensible de ce même débit après intradermo-réaction positive au T A B ou réaction de Schick-allergique.

Ces différents éléments semblent confirmer l'opinion générale selon laquelle il ne paraît exister aucune allergie tétanique spécifique. Cette anatoxine ne semble pas devoir être incriminée dans les réactions et complications vaccinales.

CHAPITRE III

FAITS CLINIQUES

L'étiologie vaccinale d'une néphrite peut être suspectée sur la notion de délai separant la vaccination de l'accident rénal.

Ce critère est certain lorsqu'il s'agit de néphrites survenant brutalement dans les heures qui suivent la vaccination (néphrites précoces).

Lorsque l'atteinte renale est découverte après une latence de une à deux semaines (néphrites tardives), la vaccination peut encore être incriminée. Cependant ce critère appelle alors des réserves. Une intrication de facteurs (angine et vaccination par exemple) ou une coïncidence deviennent possible. Passé le délai de quinze jours, l'étiologie vaccinale ne saurait être retenue.

Depuis 1952, 824 malades ont été hospitalisés pour néphropathie dans le II^e Service de Médecine de l'Hôpital du Val-de-Grâce.

Trente-trois d'entre eux présentaient un rapport étroit avec la vaccination triple associée.

On notera d'emblée la rareté des accidents. Ils représentent 4 % des néphropathies non urologiques des jeunes adultes hospitalisés durant cette période. Ces affections elles-mêmes sont relativement rares. Elles représentent moins de 8 % du total des hospitalisés du service où ce travail a été fait, et, dans cette estimation, l'on doit tenir compte de la relative spécialisation de ce service.

Il ne nous est pas possible de rapporter avec précision ce chiffre à l'ensemble de la population vaccinée, mais il nous paraît nettement inférieur à 1 %.

Par contre, on peut tenir pour probable qu'un certain nombre d'affections bénignes (albuminuries post-vaccinales transitoires) n'ont pas dépassé le stade hospitalier de l'infirmerie et ne rentrent pas dans cette étude.

Les néphropathies vaccinales observées se répartissent comme suit :

A. — NÉPHRITES VACCINALES : 19.

1) *Néphrites vaccinales précoces* : 9.

2) *Néphrites vaccinales tardives* : 10.

B. — ALBUMINURIES POST-VACCINALES ISOLÉES : 14.

1) *Albuminuries transitoires* : 7.

2) *Albuminuries intermittentes* : 7.

A) NÉPHRITES VACCINALES

I. — NÉPHRITES VACCINALES PRÉCOCES

Nous avons réuni ici un certain nombre d'observations de néphrites caractérisées par la brièveté du délai, (douze à quarante-huit heures) séparant l'injection de l'accident rénal.

OBSERVATION N° 1 : P., Raymond, vingt-sept ans, mécanicien.

Néphrite hématurique sans séquelle rénale, en dehors d'une discrète hématurie microscopique résiduelle, chez un malade présentant une allergie vaccinale importante.

Pas d'antécédent pathologique. Normalement vacciné à l'âge scolaire. Pas d'albuminurie avant la vaccination. Le soir de la première injection de TAB-D.T. apparition de signes généraux intenses (température, frissons, sueurs) et d'une hématurie importante résolutive en quelques jours. Malgré cet accident, le sujet reçoit la deuxième injection 15 jours plus tard : on assiste à la répétition des mêmes accidents le soir même. Recevant deux semaines après, la troisième injection, l'hématurie se renouvelle. Enfin, lors de l'injection de rappel, apparaissent des lombalgies importantes et une quatrième hématurie.

Hospitalisé dans le service quelques jours plus tard, l'examen est négatif en dehors d'une discrète réaction hypertensive à 16/9.

L'exploration rénale montre une augmentation du débit des hématies minute et de nombreuses hématies dans le sédiment. L'exploration fonctionnelle est normale par ailleurs.

Nous avons pratiqué :

— Intradermoréaction de Schick : réaction allergique (papule de 2 cm) ;

— Intradermoréaction au TAB : papule érythémateuse de 2 cm de diamètre

OBSERVATION N° 2 : M... André, vingt-trois ans, peintre.

Néphrite albuminurique et hypertensive, chez un sujet allergique à l'anatoxine diphtérique et au vaccin T A B.

Sujet sans antécédent (pas d'albuminurie avant la vaccination), vacciné à l'école.

Le soir de la première injection de D T - T A B, clocher fébrile et lombalgies « en barre ». Une albuminurie découverte le lendemain motive l'hospitalisation du malade.

L'examen clinique découvre une hypertension à 18/9.

Le malade présente une albuminurie constante à l'état de traces.

L'exploration fonctionnelle est sensiblement normale, l'U I V ne décèle aucune anomalie morphologique ou fonctionnelle.

Intradermo-réaction de Schick : papule de 3 cm s'accompagnant d'un clocher fébrile.

— Interdermo-réaction au T A B : très positive; elle détermine une hausse nette du débit des hématies minute qui passe sous son influence de 1.000 à 5.000 par minute.

OBSERVATION N° 3 : U... Jean, vingt-cinq ans, ingénieur.

Néphrite hématurique survenant trois jours après une angine et le soir même d'une première injection de D T - T A B. L'extrême positivité des réactions allergiques nous autorise à retenir l'étiologie vaccinale.

Trois jours après une angine érythémateuse fébrile traitée par pénicillothérapie, le malade reçoit la première injection de D T - T A B. La nuit suivante, le sujet présente un fébricule à 38° accompagné de lombalgies. Le lendemain apparaît une hématurie importante avec caillots moulés. Le malade est hospitalisé en Urologie où les examens instrumentaux et radiographiques (U I V) ne révèlent aucune anomalie. La persistance d'un débit des hématies minute à 6.000 fait porter le diagnostic de néphrite hématurique. L'examen clinique est négatif. L'exploration rénale sans anomalie, en particulier, le débit des hématies est rapidement revenu dans les limites physiologiques.

Tests cutanés :

La réaction de Schick est non seulement de type allergique, mais détermine une nette lombalgie gauche.

— Test cutané au T A B très positif.

OBSERVATION N° 4 : L... Nelio, sapeur-pompier.

Néphrite vaccinale albumino-cytologique, d'apparition précoce.

Aucun antécédent pathologique. Intenses réactions vaccinales lors d'une vaccination triple associée antérieure.

Lors d'une injection de rappel, apparition d'un clocher thermique et de lombalgies. Quarante-huit heures plus tard, découverte d'une albuminurie avec cylindres dans le sédiment.

Le malade est alors hospitalisé. L'examen clinique est négatif.

L'exploration rénale met en évidence une albuminurie constante à 0,42 g/24 heures, un débit des hématies minute à 2.300. Les cylindres ont disparu du sédiment, densimétrie normale. Urée sanguine : 0,36 %.

Réactions cutanées :

- T A B très positif.
- Schick allergique.

Les 5 observations suivantes sont également démonstratives. Nous n'avons, malheureusement, pu pratiquer les réactions cutanées chez ces malades hospitalisés de 1952 à 1955.

OBSERVATION N° 5 : F... Robert, vingt ans.

Néphrite hématurique et albuminurique.

Malade sans antécédent (pas d'albuminurie antérieure).

Deux heures après la première injection de D T . T A B, hyperthermie (39 °), sueurs, frissons, céphalées et douleurs abdominales diffuses.

Le jour suivant apparaît une hématurie totale et une albuminurie à 2 g %.. Le sédiment ne contient pas de cylindre, l'urée sanguine est normale.

Lors de l'hospitalisation, l'examen clinique est négatif.

Exploration rénale :

- Albuminurie constante à 0,40 g/24 heures.
- Débit des hématies/minute à 1.500.
- Nombreuses hématies dans le sédiment.
- Densimétrie normale.
- Urée sanguine à 0,52, puis quelques jours plus tard à 0,28 %.

OBSERVATION N° 6 : B... René, vingt et un ans.

Néphrite albuminurique post-vaccinale.

- Diphtérie à l'âge de quatre ans.
- Pas d'albuminurie antérieure.
- Douleurs lombaires et albuminurie suivant de quelques heures, une troisième injection de D T . T A B.
- L'examen clinique est négatif : pas d'œdème. Tension artérielle : 14/8.
- L'albuminurie est à 2,50 g par 24 heures dans tous les échantillons.

OBSERVATION N° 7 : G... Robert, vingt ans.

Néphrite vaccinale albumineuse.

Aucun antécédent.

Apparition de signes généraux intenses (température, frissons, asthénie), le soir d'une première injection de TAB-DT.

Découverte d'une albuminurie importante avec petits troubles de la dilution-concentration (paridensité moyenne). Le malade, réformé temporairement, est revu l'année suivante : il présente alors une discrète hypertension (16,5/9).

Il présente une albuminurie constante et une paridensité moyenne. Il est de nouveau réformé temporairement. Revu après deux ans d'évolution, ce malade présente une hypertension à 17/10, mais pas d'œdème. L'albuminurie est de 1.80 g par 24 heures, mais est devenue intermittente, la paridensité est basse. Le sédiment est nul, l'urée sanguine est normale.

OBSERVATION N° 8 : C..., Raymond, vingt-huit ans.

Néphrite vaccinale albumineuse.

Malade sans antécédent.

Lombalgies et signes généraux intenses après une première injection de DT-TAB.

A l'examen :

- Pas d'œdème.
- Tension artérielle 12/7.
- Réaction congestive au niveau de l'injection avec adénopathies axillaires bilatérales.

Exploration rénale :

- Albuminurie constante à l'état de traces.
- Paridensité basse.
- Quelques hématies dans le sédiment.
- Urée sanguine : 0,36 ‰.

OBSERVATION N° 9 : L... René, trente-deux ans.

Néphrite hématurique, albumino-cytologique et discrètement œdémateuse.

Néphrite hématurique lors d'une première injection de TAB-DT. Lors d'une deuxième injection, le malade présente une nouvelle hématurie qui motive son hospitalisation.

A l'examen :

- Discret œdème malléolaire.
- Tension artérielle : 13/8.

Exploration rénale :

- Albuminurie constante : 0,80 g/24 heures.
- Paridensité moyenne.
- Hématurie microscopique variable.
- Cylindres granuleux dans le culot urinaire.
- Urée sanguine : 0,28 ‰.

ESSAI CRITIQUE

L'existence de néphrites anaphylactiques est démontrée depuis 1930, date à laquelle Ch. RICHET fils, TZANCK et COUDER posaient, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, la question suivante : « La néphrite anaphylactique existe-t-elle? » De nombreux travaux, notamment ceux de TZANCK et ses élèves, KOHEN et NEGREANU, dégagèrent et précisèrent ensuite les caractères de ces néphrites.

Nos observations de néphrites vaccinales précoces nous semblent un aspect particulier de ces néphrites anaphylactiques, ainsi que le prouve la similitude des modalités étiologiques, cliniques, évolutives et biologiques.

a) CARACTERES ETIOLOGIQUES

1° Les néphrites anaphylactiques surviennent pour des doses infra-toxiques de substance toxique ou pour des substances anodines : c'est le cas du vaccin triple associé. Remarquons que la première injection est le plus souvent responsable des accidents (7 fois sur 9 observations).

2° Elles sont l'apanage des sujets jeunes (moins de quarante ans), indemnes de tare rénale antérieure (TZANCK, COTTET, Et. BERNARD, MERY et HALLÉ). Ces derniers auteurs citent le cas de deux malades, sans lésion rénale apparente, qui ont présenté une néphrite après vaccination anti-typhique, alors que des sujets porteurs de séquelles rénales connues ont été vaccinés sans incident.

Tous nos malades étaient des sujets jeunes (le plus âgé avait trente-deux ans). Aucun ne présentait d'antécédent rénal, mais la plupart d'entre eux avaient été vaccinés à l'âge scolaire et l'un d'eux a fait une diphtérie à quatre ans (*obs. n° 6*).

3° Elles sont généralement d'apparition précoce (c'est la base de notre classification) mais peuvent, dans certains cas, apparaître avec un certain retard. Dans la règle, elles accompagnent la réaction vaccinale que l'on constate une fois sur trois dans les quarante-huit heures qui suivent l'injection.

b) CARACTERES CLINIQUES

1° Leur début est brutal, explosif, parfois dramatique. La lombalgie est un symptôme inaugural fréquent (NEGREANU). Nous l'avons notée six fois.

2° L'hématurie représente le signe fonctionnel le plus constant (elle est au premier plan chez cinq de nos malades). Cependant, ces néphrites sont d'un polymorphisme tel qu'il est impossible d'en dresser une entité clinique. Elles dépendent plus du sujet lui-même que de la substance en cause. Un même sujet fera toujours le même accident, ce qui souligne le rôle du système neuro-végétatif dans ces réactions. Le malade de l'observation n° 1 fit quatre hématuries consécutives à quatre injections vaccinales. L'observation n° 9 montre de même une rechute identique lors d'une deuxième injection.

c) CARACTERES EVOLUTIFS

Classiquement, pour TZANCK, les néphrites anaphylactiques étaient d'évolution bénigne, sans séquelle, malgré leur apparente gravité.

Mais, dès 1934, TZANCK et NEGREANU publient un certain nombre de néphrites anaphylactiques mortelles ou génératrices de lésions résiduelles. NEGREANU, dans sa thèse, insiste sur le fait que le rein est beaucoup plus sensible que tout autre organe (peau ou articulation, par exemple) à la suppression, même transitoire de sa fonction. Il peut en résulter des dégâts irréparables.

Il nous est personnellement difficile de conclure quant au pronostic de telles néphropathies car nous n'avons pu suivre ces malades. Seul, le malade de l'observation n° 2, revu après deux ans d'évolution, présentait une hypertension, une albuminurie intermittente séquellaire ainsi qu'une paridensité basse. Or l'on connaît le pronostic réservé de toute albuminurie, même intermittente (PASTEUR VALLERY-RADOT; MILLIEZ; WOLFROMM; MALLET; JACOB).

d) CARACTERES BIOLOGIQUES

1° Toute tentative de réinjection de la substance responsable entraîne la répétition des accidents. Nous ne reviendrons pas sur cette notion (obs. n°s 1 et 9).

2° Ces néphrites surviennent chez des sujets entièrement sensibilisés (injection vaccinale antérieure, diphtérie, affection occulte), qui présentent une allergie importante aux protéines vaccinales (obs. n°s 1, 2, 3, 4).

e) CONCLUSION

Les néphrites vaccinales précoces sont des néphrites anaphylactiques. Elles apparaissent, lors d'une première injection vaccinale, chez des sujets sans tare rénale. Leur début est brutal, leur aspect clinique polymorphe et leur évolution n'est pas toujours favorable. Elles surviennent enfin, avec prédilection, chez des sujets présentant une allergie vaccinale importante.

II. — NEPHRITES VACCINALES TARDIVES

OBSERVATION N° 10 : P... Jacques, vingt et un ans.

Aucun antécédent notable, en particulier, ni sucre, ni albumine à l'incorporation. Avant une quatrième injection de DT-TAB, 15 jours après la troisième, on découvre une albuminurie importante.

Le malade est alors hospitalisé à Rabat : l'albuminurie est de 2,3 g par 24 heures, l'urée sanguine est de 0,45 $\frac{g}{100}$. Le sédiment est nul.

L'urographie est normale.

— L'examen clinique est négatif, la tension artérielle 12,5/8.

Le malade est alors rapatrié sanitaire et hospitalisé au Val-de-Grâce.

L'examen clinique est toujours négatif, la tension artérielle à 13,5/8.

Exploration rénale :

— Albuminurie : 7 g par 24 heures dans tous les échantillons.

— Les autres examens sont normaux. Le sédiment ne contient que quelques hématies et leucocytes, l'urée sanguine est à 0,28; la densimétrie est normale.

Le malade est alors réformé avec pension.

En décembre 1957 :

Le malade, réhospitalisé dans le service, est décédé quelques jours plus tard dans le tableau de la grande néphrite chronique azotémique et hypertensive.

— Intradermo-réaction au TAB positive à la quatrième heure.

— La réaction de Schick est normale.

OBSERVATION N° 11 : B... Paul, cinquante et un ans. Garde.

Pas d'antécédent, en particulier pas d'albuminurie antérieure.

En 1942 :

A l'occasion d'un rappel de TAB-DT, apparition d'un syndrome œdémateux de la face et des MI quelques jours après l'injection.

En 1952 :

A l'occasion d'un examen systématique (donneur de sang) :

— Tension artérielle maxima à 19.

— L'urée sanguine est à 0,48 ‰.

Le 17 mars 1954 :

Le malade présente une hématurie totale de sang rouge avec caillots.

Le 31 mars 1954 :

Le malade présente une orchépididymite qui nécessite son hospitalisation dans le service d'urologie. On découvre alors une néphrite chronique azotémique.

— Albuminurie à 0,25 g par 24 heures.

— Urée sanguine à 1,18 ‰.

— Sédiment : leucocytes, cylindres et nombreuses hématies.

— F.O. : signes d'athérosclérose. T A C R = 60.

Donc néphrite vaccinale œdémateuse passée à la chronicité.

En 1957 :

Le malade est revu :

— Urée sanguine : 1,26, puis 1,33 ‰.

— Albuminurie : 6,37, puis 7,50 g/24 heures.

— Urée, 17,34 g; chlorures, 3,74 g dans les urines.

— Sédiment : quelques hématies, quelques leucocytes.

Réaction de Schick, pratiquée le 26 septembre 1956, allergique (papule de 2 cm).

— Intradermo-réaction au T A B non pratiquée.

OBSERVATION N° 12 : D... Pierre, trente ans, onze ans de service.

Antécédents : jamais d'albuminurie.

— Découverte d'une néphrite albumino-cytologique avant la deuxième injection de D T . T A B en 1952, 15 jours après la première injection.

Le malade est hospitalisé quelques jours plus tard, l'examen est alors négatif.

En 1954 :

Une nouvelle exploration est effectuée :

— Albuminurie à l'état de traces, surtout dans les urines de fatigue.

— La densimétrie est normale.

— L'urée sanguine est à 0,30.

— Pas d'augmentation du débit des hématies/minute.

En 1957 :

— Albuminurie constante à l'état de traces.

— Pas d'anomalie du fonctionnement rénal.

Test au T A B, positif dès la quatrième heure.

La réaction de Schick est de type allergique.

OBSERVATION N° 13 : P... Félix, vingt ans.

Antécédents : Diphtérie; pas d'albuminurie.

En 1953 :

Le malade est hospitalisé à Casablanca pour une albuminurie découverte avant la deuxième injection de T A B - D T, 15 jours après la première injection.

L'examen clinique est négatif; tension humérale : 12/8.

Exploration rénale :

— Albuminurie variable : 1 à 2 g par 24 heures.

— Présence de cylindres dans le sédiment.

— PSP à 70 %.

— Urée sanguine : 0,34 ‰.

Le malade est traité par pénicilline, phenergan, chlorure de calcium.

Le 12 septembre 1953 :

Angine érythématopultacée fébrile traitée par pénicillothérapie. L'albuminurie est à 0,50 g; pas de cylindre dans le sédiment.

Le 6 novembre 1953 :

Le malade est hospitalisé dans le service.

L'état général est bon, il n'y a pas d'œdème, la tension artérielle est à 12/7.

La gorge est propre.

Exploration rénale :

— Albuminurie à 1,20 g/l, constante.

— Paridensité basse.

— Sédiment : quelques hématies, quelques leucocytes, pas de cylindre.

— Pas d'anomalie du débit des hématies/minute.

— Urée sanguine : 0,23 ‰.

En résumé, néphrite vaccinale ne paraissant pas aggravée par une angine intercurrente.

OBSERVATION N° 14 : R... J.-Claude, vingt ans.

Aucun antécédent, en particulier, pas d'albuminurie avant la vaccination.

Hospitalisation en août 1955 à la suite de la découverte d'une albuminurie avant la deuxième injection D T - T A B, 15 jours après la première injection.

A l'examen :

Bon état général. Tension artérielle : 13,5/8.

— Pas d'œdème.

— Albuminurie intermittente à 0,60 g par 24 heures.

— Pas de cylindre dans le sédiment, densimétrie normale.

— Urée sanguine à 0,65 ‰.

Septembre 1955 :

A l'examen clinique, tension artérielle 16/9; pas d'œdème.

— Le débit des hématies/minute est normal.

- Albumine à 0,25 g par 24 heures dans les urines de nuit uniquement.
 - Quelques cylindres dans le sédiment.
- L'urée sanguine est alors à 0,62 ‰.

En novembre 1955 :

- Pas d'albuminurie.
- Paridensité basse.
- Urée sanguine : 0,46 ‰.

En avril 1956 :

- T A = 16/8; pas d'œdème.
- Albuminurie constante dans tous les échantillons.
- Paridensité moyenne.
- Quelques leucocytes et hématies dans le sédiment.
- 5.400 hématies/minute.
- Urée sanguine = 0,28 ‰.

En mai 1956 :

- T A = 13/8; pas d'œdème.
- Albuminurie intermittente.
- 2.000 hématies/minute.
- Urée sanguine = 0,42 ‰.

OBSERVATION N° 15 : N... Albert, vingt-deux ans.

Aucun antécédent pathologique notable, pas d'albuminurie.

Découverte d'une albuminurie avant la troisième injection de D T - T A B, 15 jours après la deuxième injection.

Examen clinique négatif : T A = 15/9; à noter quelques lombalgies.

Examens complémentaires :

- Albuminurie à 0,20 g par 24 heures, constante. Paridensité haute.
- Débit des hématies/minutes = 600. Quelques leucocytes dans le sédiment.
- Urée sanguine = 0,50 ‰.
- Une nouvelle exploration effectuée quelques jours plus tard est normale en dehors d'une albuminurie intermittente.

OBSERVATION N° 16 : S... Robert, vingt ans.

Antécédents : pas d'albuminurie.

Albuminurie découverte avant la deuxième injection de T A B - D T, 15 jours après la première injection.

Aucun signe fonctionnel. Tension artérielle : 14/8; pas d'œdème.

Exploration rénale :

- Albuminurie constante : 3 g par 24 heures.
- Paridensité moyenne.
- Rares hématies dans le sédiment.
- Urée sanguine : 0,30 ‰.

OBSERVATION N° 17 : W... Gérard.

Malade sans antécédent, ayant présenté, en août 1935, une albuminurie après la quatrième injection de D.T.T.A.B. 15 jours après la troisième injection. Un an plus tard, le malade présente un syndrome œdémateux avec albuminurie qui motive son rapatriement.

A l'entrée dans le service :

Malade asthénique souffrant de lombalgies. Tension artérielle : 17/10.

- Pas d'œdème.
- Albuminurie à 0,50 g, intermittente.
- Urée : 0,26 ‰.
- Débit des hématies/minute : 700.

Quelques jours plus tard :

- Tension artérielle 17/10.
- Albuminurie dans tous les échantillons.
- Dilution-concentration normales.
- Urée sanguine : 0,56 ‰.

OBSERVATION N° 18 : D... René, vingt-sept ans, cultivateur.

Malade sans antécédent rénal, ayant reçu les deux premières injections de D.T.T.A.B. Une albuminurie est découverte avant la troisième injection, 15 jours après la deuxième injection.

- L'examen clinique est négatif, la tension artérielle à 15/10.

Examens complémentaires :

- Albuminurie constante : 5 g par 24 heures.
- Paridensité basse.
- Sédiment : leucocytes, hématies, cylindres granuleux.
- Urée sanguine : 0,20 ‰.
- Pas d'anomalie du débit des hématies/minute.

OBSERVATION N° 19 : P... Guy, vingt-sept ans.

Découverte d'une albuminurie avant une deuxième injection de D.T.T.A.B. 15 jours après la première injection.

A l'examen :

Discret œdème malléolaire. Tension humérale : 15/10.

Exploration rénale :

- Albuminurie intermittente à l'état de traces.
- Paridensité basse.
- Cylindres granuleux dans le sédiment.
- Débit normal des hématies/minute.
- Urée sanguine = 0,28 ‰.

DISCUSSION

Au terme de cette revue des observations, nous dégagerons les modalités étiologiques, cliniques, évolutives et biologiques de ces néphrites vaccinales tardives.

a) ETIOLOGIE

1° Elles surviennent chez des sujets jeunes, sans passé rénal. Notons cependant que le malade de l'observation n° 11 était âgé de cinquante et un ans.

2° Le rôle déclenchant de la première injection est beaucoup moins net.

- la 1^{re} injection fut responsable 4 fois (*obs. n^{os} 12, 13, 14, 16*).
- la 2^e » » 2 fois (*obs. n^{os} 15 et 18*).
- la 3^e » » 1 fois (*obs. n° 10*).
- la 4^e » » 1 fois (*obs. n° 17*).
- l'injection de rappel » 1 fois (*obs. n° 11*).

Il semble donc qu'un contact répété avec l'antigène soit bien souvent nécessaire : « le fractionnement des doses favorise l'éclosion de l'allergie qui semble à la base de ces accidents » (PORGE).

3° Ces néphrites sont tardives, en raison de leur découverte lors d'un examen d'urine effectué systématiquement avant l'injection vaccinale suivante. Il est, par conséquent, difficile de fixer avec certitude la date de l'accident. Cependant, une *latence* de une à deux semaines paraît séparer l'installation de la néphropathie de l'injection vaccinale responsable.

b) CARACTERES CLINIQUES

1° Comme nous l'avons souligné, elles sont d'une latence clinique remarquable au début, à l'exception du syndrome œdémateux de l'observation n° 11.

2° L'hématurie ne fut jamais observée comme symptôme inaugural.

3° L'albuminurie est, par contre, au premier plan sous forme d'une albuminurie constante, variant de traces à 7 g par 24 heures. Cette albuminurie est rarement isolée (*obs. n° 10*). Elle s'accompagne, le plus souvent, d'autres anomalies autorisant à parler de néphrite : cylindres granuleux dans le sédiment, augmentation du débit des hématies minute, troubles densimétriques, voire azotémie transitoire.

c) CARACTERES EVOLUTIFS

1° Dans tous les cas, persiste une séquelle rénale plus ou moins importante.

2° Nous avons vu enfin chez deux de nos malades (obs. n° 11 et 12), suivis l'un pendant 5 années, l'autre durant 13 ans, l'évolution grave vers la néphrite chronique azotémique et hypertensive.

d) CARACTERES BIOLOGIQUES

Chaque fois que nous avons pu pratiquer les réactions cutanées, nous avons constaté une importante allergie vaccinale.

e) CONCLUSION

Les néphrites vaccinales tardives sont des néphrites de type allergique. Elles apparaissent, après un certain temps de latence, chez des sujets de tous âges sans antécédent, ni tare rénale. Elles sont cliniquement muettes, l'albuminurie est constante et associée à d'autres anomalies. Elles laissent toujours des séquelles plus ou moins importantes et paraissent évoluer souvent vers la néphrite chronique azotémique. Il existait une allergie vaccinale nette dans les trois cas où nous avons pu la rechercher.

B) ALBUMINURIES POST-VACCINALES ISOLEES

A côté des néphrites vaccinales, nous avons pu observer un certain nombre d'albuminuries isolées, transitoires ou intermittentes.

I. ALBUMINURIES POST-VACCINALES TRANSITOIRES

OBSERVATION N° 20 : L... Claude.

Malade sans antécédent: pas d'albuminurie pré-existante.

Choc vaccinal lors de la deuxième injection de DT-TAB.

Signes généraux intenses (température à 40°, céphalées, vomissements), lors de la troisième injection. Une albuminurie est découverte à l'état de traces puis, disparaît lors d'examen suivants. L'intégrité du fonctionnement rénal est conservée.

OBSERVATION N° 21 : B..., vingt-deux ans.

Ni albuminurie, ni antécédent rénal.

Découverte d'une albuminurie avant la deuxième injection de T A B - D T.

Pas d'anomalie du fonctionnement rénal; disparition rapide de cette albuminurie.

OBSERVATION N° 22 : S... Dante, vingt-huit ans.

Antécédents. — Diphtérie nasale en 1941, sérothérapie antidiphtérique.

En 1945 :

Réactions locales et générales importantes lors d'une vaccination antidiphtérique.

Au cours du service actif, on découvre une albuminurie après la première injection de D T - T A B. Elle régresse rapidement, sans perturbation des fonctions excrétrices.

OBSERVATION N° 23 : D... Roland.

Albuminurie transitoire avant la deuxième injection de T A B - D T. Intégrité du fonctionnement rénal.

OBSERVATION N° 24 : P... Jean, vingt et un ans.

Albuminurie consécutive à une première injection vaccinale. Régression rapide. Fonctionnement rénal normal.

OBSERVATION N° 25 : P... Pierre, dix-neuf ans.

Albuminurie à l'état de traces après une première injection. Disparition spontanée. Pas d'anomalie du fonctionnement rénal.

OBSERVATION N° 26 : H... Gustave.

— Albuminurie minime, 2 jours après la première injection de T A B - D T.

— Disparition quelques jours plus tard.

— Pas de perturbation fonctionnelle rénale.

SIGNIFICATION - PRONOSTIC

L'existence d'une albuminurie fugace et régressive au cours des maladies fébriles est bien connue. Indépendante de toute lésion rénale, elle paraît liée à des perturbations vaso-motrices viscérales (HARVIER).

De même, l'albuminurie post-vaccinale transitoire paraît être de signification banale. ALAIZE avait déjà montré que si l'on effectue systématiquement des analyses d'urine après chaque injection vaccinale, une protéinurie minime peut être mise en évidence dans un grand nombre de cas. Plus que d'une complication, il s'agit de l'expression rénale d'une modalité réactionnelle générale sans signification particulière.

Néanmoins, sa découverte doit inciter à la plus grande prudence quant à la poursuite de la vaccination.

II. — ALBUMINURIES POST-VACCINALES INTERMITTENTES

OBSERVATION N° 27 : L... Pierre, vingt ans.

Pas d'antécédent rénal.

Découverte d'une albuminurie intermittente après une deuxième injection de TAB-DT.

Fonctionnement rénal normal.

OBSERVATION N° 28 : P..., vingt et un ans.

Albuminurie intermittente, sans trouble du fonctionnement rénal, apparue chez un sujet sans antécédent pathologique, après une troisième injection de TAB-DT.

OBSERVATION N° 29 : M..., dix-neuf ans.

Albuminurie intermittente découverte après la deuxième injection de TAB-DT.

Pas d'anomalie du fonctionnement rénal. Pas d'antécédent.

OBSERVATION N° 30 : J... J.-Louis, vingt-deux ans.

Albuminurie découverte avant la troisième injection vaccinale (en avril 1955), puis retrouvée en octobre 1955. Lombalgies matinales fréquentes. Tension 15/8. Il s'agit d'une albuminurie intermittente sans anomalie du fonctionnement rénal.

OBSERVATION N° 31 : B... Raymond, vingt et un ans.

Pas d'antécédent.

La découverte d'une albuminurie fait différer la deuxième injection de TAB-DT.

L'albuminurie ayant disparu, cette injection est pratiquée mais l'albuminurie est retrouvée avant la troisième.

Il s'agit d'une albuminurie post-vaccinale, sans perturbation rénale, et non aggravée par l'injection suivante.

OBSERVATION N° 32 : L... André, vingt et un ans. Un mois de service.

— Angines à répétition dans l'enfance.

— Découverte d'une albuminurie intermittente sans trouble du fonctionnement rénal, après la première injection de TAB-DT.

OBSERVATION N° 33 : N... Henri.

Malade sans antécédent présentant une albuminurie isolée découverte après la deuxième injection de TAB-DT.

ESSAI CRITIQUE

D'une façon générale, les albuminuries intermittentes observées en milieu militaire relèvent de trois grandes étiologies (H. COUMEL; H. BAYLON; R. HUGONOT; J. GALY; A. PORTAL).

- Ce peut être l'expression d'une dyskinésie de la jonction pyélo-urétérale; c'est l'albuminurie intermittente fonctionnelle.
- Il peut s'agir aussi d'une albuminurie intermittente d'effort, pouvant s'accompagner de cylindres et d'hématies dans le sédiment, sans signification pathologique.
- Mais elle peut être aussi séquellaire ou symptomatique d'une néphropathie, ce qui fait dire à ces auteurs : « Une albuminurie ne saurait être considérée comme bénigne du seul fait qu'elle est intermittente. »

CAMELIN et MOINE, distinguent les albuminuries post-vaccinales à forme intermittente, mais : « c'est aux épreuves fonctionnelles que l'on demandera de préciser si l'on est effectivement en présence d'une albuminurie symptomatique d'une néphropathie vaccinale ». La néphrite semble donc devoir être écartée chez nos malades dont l'exploration rénale était strictement normale.

Aussi, la signification de l'albuminurie intermittente post-vaccinale reste-t-elle très obscure. Il s'agit probablement d'une albuminurie d'effort, fonctionnelle, ou séquellaire passée inaperçue avant la vaccination du fait de son intermittence. Il est, cependant, difficile de l'affirmer.

CONCLUSION

Deux types de manifestations rénales peuvent être observées après vaccination triple associée : la néphrite et l'albuminurie isolée.

- 1° Les néphrites vaccinales représentent, en milieu militaire, 2,3 % des néphropathies. Elles surviennent chez des sujets apparemment sains, présentant une importante allergie vaccinale.

Cliniquement, deux aspects peuvent s'individualiser :

- les néphrites de type anaphylactique, d'installation précoce et brutale, souvent hématuriques. Si leur évolution est habituellement bénigne, cette règle souffre des exceptions.
- les néphrites de type allergique. Il s'agit de néphrites albumineuses, s'installant après une latence de plusieurs jours, à la faveur d'un contact répété avec l'antigène vaccinal. La séquelle rénale est la règle et l'évolution vers la néphrite chronique azotémique fréquente.

- 2° Les albuminuries vaccinales isolées peuvent paraître sous deux aspects :

- albuminuries transitoires, assez fréquentes et de pronostic bénin.
 - albuminuries intermittentes, de signification obscure. Ce ne sont peut-être que des albuminuries passées inaperçues lors de l'examen pré-vaccinal.
-

CHAPITRE IV

DEDUCTIONS PRATIQUES

A. — CONTRE-INDICATIONS RENALES A LA VACCINATION TRIPLE ASSOCIEE

Deux facteurs, d'importance inégale, peuvent être invoqués dans le déterminisme des néphrites de la vaccination triple associée :

- l'allergie;
- l'existence éventuelle d'une tare rénale.

Nous préciserons successivement leur rôle respectif et nous serons ainsi amenés à montrer l'intérêt que peut présenter la recherche de l'allergie vaccinale chez les albuminuriques.

1) ROLE DE L'ALLERGIE VACCINALE

Les réactions vaccinales importantes sont fréquentes chez les sujets présentant une intradermo-réaction positive au vaccin TAB (SOHIER, ALAIZE).

La plus grande prudence doit de même être observée au cours de la vaccination des sujets présentant une réaction de Schick précoce (BESSEMAN) ou une anatoxi-réaction de Zoëller positive (MOLONEY et FRASER, TURCU et RUSU, SOHIER, ALAIZE, RABY).

Pour PAPPENHEIMER, il est très dangereux de vacciner un sujet présentant une fausse réaction. Le volume de la dose immunisante est, en effet, 100.000 fois plus grand que celui utilisé pour l'intradermo-réaction. Cet auteur rapporte le cas de deux adultes ayant présenté des réactions locales et générales très intenses après injection d'une dose de vaccin antidiphthérique égale au 1/10 de la dose normale.

Lorsque l'étiologie vaccinale de la néphrite était probable, nous avons pu constater l'existence d'une allergie importante. Si cette allergie est simple - - diphthérique (*obs. n° II*) ou typho-paratyphoï-

dique (*obs. n° 10*) — l'allergène responsable est facilement identifié. Mais, dans la majorité des cas, cette allergie vaccinale est complexe. Les sujets testés présentent à la fois une réaction de Schick-allergique et une intradermo-réaction positive au T A B. Dans ces conditions, il devient difficile de fixer l'importance respective de chacun des deux allergènes dans le déterminisme de la néphropathie.

Ainsi, la découverte d'une allergie vaccinale doit faire craindre une réaction vaccinale et redouter une complication viscérale, notamment rénale.

L'allergie est donc une condition nécessaire pour réaliser une néphrite vaccinale. Tous nos malades étaient indemnes de tare rénale antérieure apparente.

La recherche systématique de l'allergie serait, dès lors, une mesure prophylactique idéale. Toute vaccination, chez l'adulte, serait précédée d'un « Schick-test » (PAPPENHEIMER) ou d'une intradermo-réaction au T A B.

Cependant, l'existence d'une allergie vaccinale n'implique pas la survenue obligatoire d'une complication viscérale. Elle peut simplement annoncer une réaction générale. En outre, sa recherche et l'interprétation délicate de la réaction cutanée pourraient entraîner un trop grand nombre de contre-indications. Ce fait diminuerait la valeur épidémiologique de toute méthode d'immunisation active.

En résumé : bien que l'allergie vaccinale semble une condition nécessaire à la réalisation d'une lésion viscérale — et rénale en particulier — il n'en découle pas une contre-indication systématique à la vaccination.

Il est difficile, en partant de la nature d'une réaction cutanée, d'apprécier la valeur et la capacité lésionnelle d'une réaction générale. L'allergie cutanée apporte seulement une notion de risque — et donc, une indication de prudence.

2) ROLE DES MEIOPRAGIES RENALES

L'existence d'une tare rénale n'est pas nécessaire pour déterminer un accident rénal mais son existence joue certainement un rôle favorisant. Le conflit antigène-anticorps peut se localiser au parenchyme rénal et l'accident sera d'autant plus sévère que le rein est déjà lésé.

C'est dire l'intérêt d'un examen soigneux avant toute vaccination.

L'interrogatoire recherchera les antécédents d'ordre rénal (néphropathie, albuminurie transitoire) et les affections dont on sait

qu'elles lèsent le parenchyme rénal (scarlatine, angines ou rhinopharyngites à répétition).

La constatation de signes cliniques mineurs (œdèmes frustes, hypertension, etc...) orientera parfois l'examen.

L'analyse d'urine systématique décelera une albuminurie préexistante. Cette analyse doit procéder chaque temps de la vaccination et, suivant le vœu de PORCE, il serait souhaitable qu'elle suive la dernière injection. Tout albuminurique doit être soumis alors à une exploration rénale statique et dynamique.

Au terme de cet examen seront individualisées :

- 1° Des albuminuries séquellaires ou lésionnelles : *elles contre-indiquent de façon absolue la vaccination triple associée.* Toutes les albuminuries lésionnelles et la majorité des albuminuries séquellaires entraînent du reste l'élimination de l'armée.
- 2° Des albuminuries fonctionnelles, compatibles avec le service militaire. Peut-on vacciner ces derniers sujets sans crainte d'une complication rénale, ou, au contraire, faut-il s'abstenir? La recherche de l'allergie vaccinale chez les albuminuriques nous apporte des éléments de réponse.

3) L'ALLERGIE VACCINALE DES ALBUMINURIQUES

Pour réaliser une néphrite vaccinale, l'allergie est une condition nécessaire. L'existence de lésions rénales est un facteur favorisant.

La fréquence de l'allergie diphtérique est sensiblement identique chez les sujets normaux et chez les albuminuriques. Par contre, chez ces derniers, la proportion d'allergiques au vaccin TAB est nettement supérieure. Ces données sont résumées dans le *tableau ci-contre*.

Par conséquent, *l'albuminurie jointe à une allergie doit formellement contre-indiquer la vaccination.* Les conditions optima pour réaliser une néphrite vaccinale sont, en effet, réunies. A ce propos, nous relaterons le cas d'un malade qui insista pour être vacciné malgré une albuminurie intermittente fonctionnelle jointe à une réaction de Schick-allergique. L'injection de un quart de cm³ de vaccin triple associé provoqua un clocher thermique à 39° et une ascension de l'albuminurie avec élévation du débit des hématies minute à la limite supérieure du physiologique. Cette réaction qui nous amena à refuser à ce sujet la vaccination confirme « expérimentalement » cette hypothèse.

Par contre, lorsqu'elle est désirée, on peut envisager *la vaccination d'un sujet présentant une albuminurie intermittente non lésionnelle (ou séquellaire), si l'individu n'est pas allergique.*

SUJETS	DIPHTERIE			T A B			TETANOS		
	Nombre	Allergiques	Normaux	Nombre	Allergiques	Normaux	Nombre	Allergiques	Normaux
Normaux	481	15 %	85 %	70	35 %	65 %	84	0 %	100 %
Asthmatiques	17	30 %	70 %	21	57 %	43 %	13	0 %	100 %
Alluminuriques	170	17 %	83 %	117	63 %	37 %	16	0 %	100 %
Pourcentages moyens..	668	20 %	80 %	208	51 %	49 %	113	0 %	100 %

VINCENT, WIDAL, MERY et HALLÉ, ont ainsi vacciné des albuminuriques intermittents sans incident. VINCENT précise même qu'après vaccination par le TAB, l'albuminurie avait disparue ou était moins importante chez 70 % d'entre eux.

Nous avons eu l'occasion de vérifier ce fait à propos de seize observations d'albuminuriques vaccinés. Si, chez six d'entre eux, la protéinurie s'est aggravée, la vaccination n'eut, par contre, aucune incidence chez les dix autres.

La mise en œuvre d'une méthode générale de prophylaxie a pour but d'assurer l'impossibilité d'épidémisation d'une maladie. Ce but est atteint lorsque 60 % de la population à protéger est vaccinée. Il importe donc peu à l'épidémiologiste que des contre-indications assez larges soustrayent à son action une fraction relativement importante de ces sujets. En procédant ainsi, il garantit à cette méthode prophylactique une plus grande innocuité et peut donc la faire accepter plus facilement à la collectivité qu'il désire protéger. Il n'est du reste pas possible de pratiquer des recherches allergologiques systématiques à l'occasion d'une vaccination collective.

B. — PROBLEME DE LA VACCINATION PAR L'ANATOXINE TETANIQUE

DES SUJETS PRESENTANT UNE CONTRE-INDICATION PERMANENTE A LA VACCINATION TRIPLE ASSOCIEE

L'étude de l'allergie vaccinale nous a permis de souligner une notion importante : l'anatoxine tétanique ne semble posséder aucun pouvoir allergique spécifique.

Parallèlement, la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître son innocuité absolue (RAMON, BOYD en Angleterre; REGAMEY en Suisse; ECKMANN en Allemagne).

Pour ces deux raisons, nous pouvons nous demander si les sujets aptes au service militaire, présentant une contre-indication rénale à la vaccination triple associée, ne pourraient être vaccinés par l'anatoxine tétanique seule.

On conçoit la portée d'un tel problème en milieu militaire où seule la vaccination antitétanique apporte une solution très efficace au problème de la prophylaxie de cette toxi-infection. Ce problème concerne également la population civile, le tétanos restant une cause importante de mortalité chez les travailleurs manuels.

Actuellement, en milieu militaire, malgré une morbidité assez importante, la mortalité est pratiquement nulle en matière de

typhoïde grâce aux thérapeutiques modernes, antibiothérapie en particulier. Il en est de même, quoique à un degré moindre, pour la diphtérie.

Par contre, aucun traitement ne s'est révélé probant pour le tétanos et la létalité est restée aux environs de 50 %. Seule, la prophylaxie vaccinale est efficace.

Pourtant, l'Instruction provisoire du 17 mars 1947, relative à la pratique des vaccinations et revaccinations dans l'armée, précise qu'en cas de contre-indication permanente à la vaccination triple associée, seul sera administré l'entéro-vaccin contre la typhoïde.

Cette attitude est préjudiciable au blessé non immunisé, pour lequel la séro-prophylaxie sera seule possible, méthode sur l'insuffisance de laquelle tous les auteurs ont insisté (cf. J.G. BERNARD). BAZY, au cours d'une étude portant sur 778 cas, a évalué à 3 % le nombre des tétanos post-sériques. En outre, le tétanos survient fréquemment, chez un sujet non vacciné, à la suite d'une blessure trop insignifiante pour être soumise à un contrôle médical (70 % des cas pour BAZY). « Seule, une immunisation active, correctement pratiquée, en mettant l'organisme en *état permanent* de résistance contre les risques toujours imprévisibles du tétanos peut et doit nous donner cette garantie » (LAFAILLE, BONNEFOI, PARIS). Cette supériorité de l'anatoxi-prophylaxie est d'ailleurs confirmée par les vœux émis par l'Académie de Médecine en 1946, puis, récemment par la Société de Pathologie Comparée en mars 1958, relatifs à l'importance de la vaccination antitétanique dans la prophylaxie du tétanos.

Si elle connaît des limites, la séro-prophylaxie présente aussi certains dangers (choc anaphylactique ou maladie sérique). La purification de ce sérum suivant la technique d'AMOUREUX a, certes, considérablement diminué la fréquence de ces accidents, mais elle n'a pu les faire disparaître. « Si la fréquence des accidents post-sériques a diminué, il n'en reste pas moins vrai que l'usage des sérums purifiés et concentrés laisse persister la nature protéique de l'antitoxine, donc la raison d'accidents sériques » (J.G. BERNARD, FOLIGUET).

Parmi ces accidents, les lésions viscérales, et, en particulier rénales, ne sont pas rares (DEPARIS). Cependant, une albuminurie transitoire ou légère ne saurait être une raison suffisante pour refuser la sérothérapie à un blessé.

En matière de prophylaxie antitétanique, l'épidémiologiste ne craint pas l'épidémisation de cette affection. Le risque est purement individuel, et une bonne protection ne sera assurée que lorsque 100 % de la population aura été immunisée.

L'absence de pouvoir allergique spécifique et la parfaite innocuité de l'anatoxine tétanique permettent d'envisager cette vaccination chez les militaires présentant une contre-indication rénale à la vaccination triple associée. Cette méthode, de valeur protectrice supérieure, présente moins de dangers que la séro-prophylaxie pourtant pratiquée sans contre-indication et sans examen préalable en cas de blessure.

Il semble donc illégitime de refuser, dans ce cas particulier, la protection vaccinale à un sujet présentant une albuminurie non lésionnelle alors que le risque rénal encouru lors de cette vaccination est minime (pour ne pas dire inexistant).

En cas de blessure, ce même sujet recevrait, en effet, une injection de sérum qui, pour une protection moins efficace, lui ferait encourir un risque plus grand.

C. — CONCLUSION

En conclusion, alors que l'existence d'une allergie vaccinale et d'une anomalie fonctionnelle rénale paraissent les deux éléments nécessaires pour réaliser une néphropathie vaccinale, il semble que l'allergie aux antigènes microbiens (T A B), ou à la toxine diphtérique, puisse à elle seule expliquer la survenue d'une telle néphropathie.

Cependant, la rareté de cette complication incite à ne pas considérer cette allergie comme une contre-indication formelle à la vaccination. Cette attitude diminuerait, en effet, la valeur épidémiologique de la prophylaxie vaccinale.

A titre individuel, on peut légitimement envisager la vaccination des albuminuriques, à condition que cette albuminurie soit de type fonctionnel et que le sujet ne soit pas allergique.

Si une pareille décision ne semble pas justifiée lorsqu'il s'agit des fièvres typhoïdes ou de la diphtérie, pour lesquelles des thérapeutiques efficaces existent, il semble qu'elle puisse être prise systématiquement pour la vaccination antitétanique, seule technique efficace de prophylaxie d'une affection dont la léthalité reste importante.

CONCLUSIONS

1) Parmi les nombreux facteurs intervenant dans la pathogénie des accidents rénaux de la vaccination triple associée, l'allergie paraît jouer un rôle déterminant.

2) L'allergie aux protéines diphtériques peut être mise en évidence par la réaction de Schick précoce. L'intradermo-réaction au vaccin T A B permet de même d'explorer une sensibilisation antérieure aux bacilles typho-paratyphoïdiques. Par contre, l'anatoxine tétanique ne paraît exercer aucun pouvoir allergène.

3) Les néphrites vaccinales représentent 2,3 % des néphropathies observées en milieu militaire. Survenant chez des sujets apparemment indemnes de toute tare rénale, elles se présentent sous deux aspects cliniques : néphrites précoces de type anaphylactique, néphrites tardives de type allergique. Elles paraissent survenir avec prédilection chez des sujets présentant une allergie vaccinale importante. Leur évolution est souvent grave.

A côté de ces néphrites, nous avons pu observer un certain nombre d'albuminuries post-vaccinales isolées, transitoires ou intermittentes.

4) La recherche de l'allergie vaccinale présente un double intérêt : chez un albuminurique, toute allergie vaccinale doit faire redouter une réaction, voire une complication vaccinale.

Inversement, l'absence d'allergie permettrait peut-être de faire bénéficier d'une immunité utile certains sujets porteurs d'une anomalie rénale minime, compatible avec le service militaire.

5) L'absence de pouvoir allergène joint à la parfaite innocuité de l'anatoxine tétanique doivent faire préférer ce mode de prophylaxie à la séro-prévention qui est pratiquée sans tenir compte des contre-

indications rénales, malgré ses dangers réels. Il serait donc souhaitable que la vaccination par l'anatoxine tétanique seule soit pratiquée systématiquement chez tous les sujets aptes au service militaire, particulièrement exposés à cette toxi-infection, et présentant une contre-indication à la vaccination triple associée.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
PASTEUR VALLERY-RADOT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ACADÉMIE DE MÉDECINE. — (Séance du 8 octobre 1946, p. 531.)

ALAIZE. Manifestations pathologiques observées après vaccination antitypho-paratyphoïdique simple ou associée. (*Thèse*, Lyon, 1941.)

AUBERTIN (E.) et BOUDOL (P.). — Les réactions allergiques provoquées par l'anatoxine. (*Paris Méd.*, 1932, 85, 393, 8.)

BARANSKI (R.) et BROKMAN (H.). — Etude sur la pseudo-réaction diphtérique. (*Compte rendu Soc. Biol.*, 1926, 95, 747.)

— Sur l'immunité dans la diphtérie. (*Compte rendu Soc. Biol.*, 1924, 90, 1470.)

BELLENGER. Néphrose lipoïdique. Traitement par la vitamine D à haute dose. (*Thèse*, Paris, 1948.)

BERNARD (E.). — La néphrite aurique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 juillet 1933.)

BERNARD (J.G.), FOLIGUET (J.M.). — La place de la séro-prévention dans la prophylaxie du tétanos. (*Rev. du Prat.*, 21 septembre 1957, t. VII, n° 24, pp. 2.639-2.645.)

BERNARD (J.G.) et SERVAIS (P.). — Prophylaxie du tétanos. Bases immunologiques, déductions pratiques. (*Rev. Corps Sant. Mil.*, juin 1957, n° 2, pp. 160-180.)

BESSEMAN (A.). — Les accidents de la vaccination antidiphtérique. (*Rev. Méd.*, Louvain 1925.)

— A propos de deux accidents mortels survenus par méprise, en Belgique, au cours de la vaccination antidiphtérique préventive. (*Rev. Belge Sc. Méd.*, 1929, I, pp. 597-61.)

BESSEMAN (A.) et DE PATER (F.). — Valeur comparée des épreuves de Schick, de Kellog et de fixation du complément pour l'appréciation de l'immunité antidiphtérique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, 99, pp. 1.231-1.233.)

BOIDE, SIMONIN. — Néphrite à la suite d'une vaccination triple. (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1938, p. 156.)

BOUTTIER-CHALVIN. — Vaccination antitypho-paratyphique et azotémie. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 2.089.)

BOYD. — (*The Lancet*, 1946, p. 113.)

- CALVETI (P.A.) et STAEHELIN-CALVETI (E.S.). — Studies of the pathogenesis of glomerulonephritis. (*Arch. of Pathology*, 1945, 39, pp. 148-152, et 40, pp. 163-172.)
- CHANTEMESSE. — L'ophtalmodiagnostic dans la fièvre typhoïde. (*Bull. As. Méd.*, 1907, p. 138.)
- CODVELLE, PARAIRE, JACQUIER. — (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 10 mars 1938, 32, pp. 99-105.)
- COUMEL (M.), BAYLON (H.), HUGONOT (R.), GALY (J.), PORTAL (A.). — Les albumines intermittentes. (*Journ. Urol.*, 1953, pp. 763-779.)
- DARBON (A.). — Les tests cutanés d'allergie et d'immunité dans les maladies infectieuses et parasitaires. (De Visscher, édit., Paris-Bruxelles, 1956, pp. 40-41.)
- DECOURT (Ph.). — Syndrome général d'adaptation de H. Selye et phénomène de Reilly. (*Presse Méd.*, 1952, 60, n° 25, pp. 532-533.)
- Le postulat du syndrome général d'adaptation. Son irréalité. (*Presse Méd.*, 9 juillet 1952, 60, n° 47, pp. 1.028-1.031.)
 - Etudes et Documents. Phénomène de Reilly et syndrome général d'adaptation de Selye. (Maloine, éd., Paris 136 pages.)
 - A propos de l'inexistence du pseudo « syndrome général d'adaptation ». (*Conc. Méd.*, 27 décembre 1952, n° 52, pp. 4.457-4.458.)
- DEPARIS (M.). — Comment prescrire vaccins et sérums. (Paris, Expansion Scientifique Française, 1956. Collection : Comment prescrire, in-8°. Relié, 116 p., p. 86.)
- DUFOUT. — Accidents rénaux consécutifs à la vaccination antidiphtérique. (*Soc. Méd. Hôp.*, Lyon, août 1929. — *Soc. Méd.*, Paris, mai 1926.)
- DUFOUT et DESBOS. — Sur un cas de néphrose lipodique. (*Soc. Méd. Hôp.*, Lyon, 3 juin 1930, in *Lyon Méd.*, 31 août 1930, n° 35.)
- DUVAL (C.W.) et HIBBART (R.J.). — Experimental production of glomerulonephritis. (*J.A.M.A.*, 1926, 87, pp. 898-901.)
- ECKMANN (L.). — A propos de la prophylaxie du tétanos. (*Deut. Med. Woch.*, 29 mars 1957, p. 435.)
- FRIBOURG-BLANC. — (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1938, p. 57.)
- FRITEL (D.), ANTOINE (B.), DUCROT (H.). — Néphrites et Allergie. (*Rev. du Prat.*, 1^{er} juillet 1955, t. V, n° 19, pp. 1.975-1.985.)
- FRUMUSAN (P.), HAMBURGER (J.). — Rôle du système nerveux dans l'albuminurie orthostatique physiologique du lapin et du chien. (*C. R. Soc. Biol.*, 8 février 1936, 121, p. 536.)
- GERNEZ. — Inoculation cutanée et défense de l'organisme. (Thèse, Lille, 1924.)
- HALLÉ. — Néphrite hémorragique. (*Soc. Péd.*, Paris, 1930.)
- HARVIER (P.). — Les albuminuries. (*Rev. du Prat.*, 11 février 1956, t. VI, n° 5, avant-propos, p. 453.)
- HENRI. — Néphrite vaccinale. (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1934, p. 272.)

- KOHN. — Les néphrites anaphylactiques. (*Thèse*, Paris, 1931.)
- LAFAILLE, BONNEFOI, PARIS. — Vaccination antidiphthérique, antitétanique. Leur influence sur la morbidité et la mortalité par diphtérie et tétanos (*Rev. du Prat.*, 1^{er} mars 1958, t. VIII, n° 13, p. 1424.)
- LEMIERRE. — Vaccination antityphique. (*Presse Méd.*, 2 mars 1932, p. 329.)
- LEREBoullet, BOULANGER, PILET, LELONG. — Anatoxiréaction de Zøller chez l'enfant. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, 3^e série, 48, pp. 1378-1383.)
- LEREBoullet, JOANNON. — La réaction de Schick. Technique. Intérêt biologique. Sa place dans la prophylaxie de la diphtérie. (*Paris Méd.*, 1923, 47, pp. 486-493.)
- Immunisation antidiphthérique de l'enfant par l'anatoxine diphtérique. Allergie et réaction locale. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, 3^e série, 48, pp. 1.123-1.136.)
 - Immunisation spontanée contre la diphtérie en milieu hospitalier. Importance du temps de séjour. (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, 90, pp. 552-554.)
 - Immunisation spontanée contre la diphtérie en milieu hospitalier. (*Paris Méd.*, 1924, 53, pp. 325-330.)
 - Mécanisme de l'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie. (*Soc. Méd. Fr.*, 1926, 15, pp. 375-380.)
- LEVY. — Phénomènes graves après une injection de vaccin antiparatyphique. (*Prog. Méd.*, 1916, p. 162.)
- LINK. — Über Hautreaktion bei Impfungen mit abgetoten Typhus, paratyphus und Kolikulturen. (*Munch. Med. Woch.*, 1908, p. 730.)
- LONGCOPE (W.T.). — Pathogenesis of glomerulonephritis. (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1929, 45, pp. 511-526.)
- LUKENS (F.D.W.) et LONGCOPE (W.T.). — Experimental acute glomerulitis. (*J. exp. Med.*, 1931, 53, pp. 511-526.)
- MAC LEAN (C.R.), FITZGERALD (J.D.), YOUNGHUSBAND (O.Z.) et HAMILTON (J.D.). — Diffuse glomerulonephritis induced in Rabbits by small intravenous injections of horse serum. (*Arch. path.*, 1951, 51, pp. 1-11.)
- MADURO (R.). — Exposé critique des conceptions actuelles du mécanisme pathogénique des Maladies Métafocales. (*Soc. Fr. O.R.L.*, 1956, Arnette, éd., Paris.)
- MALISH. — Das Chantemesse Phänomen bei Unterleibstyphus. (*Wienn. Med. Woch.*, 1908.)
- MARTIN, LOISEAU, LAFAILLE. — Rapport sur l'anatoxine. (*Bull. Institut Past.*, 30 septembre 1928.)
- MASUGI (M.). — Pathogénie de la glomérulonéphrite diffuse comme affection allergique du rein. (*Klinisch. Wchnschr.*, 1935, 14, n° 11, pp. 373-416.)
- Die pathogenese des diffusen glomerulonephritis im Lichte experimenteller Erzeugung diesen Nieren Krankung bei Tieren. (*Zentralblatt f. inn. Med.*, 11 mai 1935, 56, 417.)

- MEERSSEMAN. — Les réactions vaccinales au cours des vaccinations associées. (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1937, p. 557.)
- A propos des contre-indications rénales de la vaccination triple associée. (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1934, p. 195.)
 - A propos des néphrites post-vaccinales. (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, p. 21.)
 - Réaction de Schick et vaccination antidiphtérique. (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1934, p. 192.)
- MERY et HALLÉ. — Sur certaines formes de réactions vaccinales antityphoïdiques. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 novembre 1916, p. 1.774.)
- MOINE. — Albuminurie des jeunes soldats. (*Thèse*, Lyon, 1952.)
- MOLONEY et FRASER (C.J.). — Préparation de l'anatoxine diphtérique et vérification de ses propriétés. (*Ann. Inst. Pasteur*, Paris, 1928, 42, p. 1420.)
- NEGREANU. — Les intolérances rénales. (*Thèse*, Paris, 1938.)
- NICHOLS et HITCHENS. — The reactions of the typhoïde vaccine. (*J. of Lab. and Cl. Méd.*, 1925-26, p. 517.)
- NOBEYCOURT et PEYRE. — Sur quelques manifestations de la maladie vaccinale consécutives aux injections antitypho-paratyphiques (A B et T A B). (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 1.755.)
- PAPPENHEIMER. — (Institut Pasteur. *Cours d'immunologie générale et de Sérologie*, 21^e leçon, pp. 110-113.)
- PARISH, OAKLEY. — Anaphylaxis after injection of tetanus toxoid. (*Brit. Med. J.*, 1940, 1, p. 294.)
- PASTEUR VALLERY-RADOT. — Précis des Maladies allergiques. (Flammarion, édit., Paris, 1949.)
- PASTEUR VALLERY-RADOT et HALPERN. — Introduction à l'étude des Maladies allergiques. (*Revue du Prat.*, 1^{er} juillet 1955, t. V, n° 19, pp. 1.937-1.947.)
- PASTEUR VALLERY-RADOT, DEROT, GAUTHIERS-VILLARS. — Néphrites expérimentales obtenues par injection au lapin de filtrats streptococciques. (*Ann. de Méd.*, 1935, 38, pp. 100-115.)
- PASTEUR VALLERY-RADOT, FRUMUSAN (P.), HAMBURGER (J.). — Mécanisme de l'albuminurie orthostatique. (*Presse Méd.*, 1937, p. 1.667.)
- PASTEUR VALLERY-RADOT, MILLIEZ (P.), WOLFROMM (R.), MALLET (F.), JACOB (J.A.). — Pronostic et traitement des albuminuries. (*Journal d'Urol.*, 1953, pp. 781-795.)
- PICARD (P.). — Néphrose lipoïdique et syndromes néphrosiques. (*Thèse*, Lyon, 1952.)
- PORGE (J.F.). — Les néphrites vaccinales. (*Presse Méd.*, 25 mars 1950, p. 320.)
- RABY (Cl.). Allergie diphtérique et anatoxiréaction de Zœller. (*Thèse*, Lyon, 1944.)
- RAMON. — Sur la préparation selon une nouvelle méthode du vaccin triple associé. (*Comm. à l'Acad. de Méd.*, 1941.)

- Les vaccinations associées. Bases de la méthode. Résultats. (*Rev. Path. comparée*, 1936, p. 792.)
- L'immunité et l'influence des substances adjuvantes et stimulantes. (*Rev. d'imm.*, 1937, p. 193.)
- Les vaccinations associées. (*Ann. de Méd.*, 1937, p. 381.)
- Essai d'immunologie comparée. L'immunité et l'influence des substances adjuvantes et stimulantes. Applications pratiques. (*Pr. Méd.*, 1940, p. 857.)
- Le principe des anatoxines et ses applications. (Monographie de l'Inst. Nat. d'Hygiène, p. 27.)
- Le tétanos et la vaccination au moyen de l'anatoxine tétanique. (*Path. gén. et Phys. chim.*, février 1956, p. 263.)
- RAMON, BOIVIN, RICHOU. — L'anatoxine diphtérique purifiée au moyen de l'acide trichloracétique et ses propriétés floculantes et immunisantes. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, 124, 128.)
- RAMON, ZÖLLER. — Les vaccins associés par union d'une anatoxine et d'un vaccin microbien (TAB) ou par mélange d'anatoxines. (*Soc. de Biol.*, 1926, p. 158.)
- REGAMEY (R.H.). — Bases expérimentales d'un vaccin antitétanique de type nouveau en Suisse. (*Journ. Tri. des off. Suisses du Serv. de Santé*, 24 juin 1947, 24^e année, p. 62.)
- REILLY, COMPAGNON, LAPORTE, DUBUIT. — Le rôle du système nerveux en pathologie rénale. (1 vol. Masson, éd., Paris, 1942.)
- REILLY, COMPAGNON, TOURNIER, DUBUIT. — L'irritation neuro-végétative et son rôle en pathologie. (*La Vie Méd.*, mai 1955, numéro spécial.)
- RICH (A.R.). — The pathology and Pathogenes of experimental anaphylactic glomerulonephritis in relation to human acute glomerulonephritis. (*Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, février 1956, 120, 151.)
- RICHEL (Ch. fils), TZANCK, COUDER. — « La néphrite aanphylactique existe-t-elle? » (*Journal Méd. Français*, mai 1930.)
- ROSENOW (E.G.). — Focal infection and Elective localisation. (*Intern. Clinics*, 29 juin 1936, 40^e série, 2.)
- ROUBINOVITCH, LOISEAU, LAFAILLE. — Immunisation antidiphtérique chez l'enfant avec l'anatoxine diphtérique. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924.)
- SELYE (H.). — La production de la néphrosclérose maligne, de la périartérite noueuse et de la maladie hypertensive par l'hormone somatotrope. (*Brit. Méd. J.*, février 1951, n° 4701, pp. 263-271.)
- SÉZARY, MAURIC, LEVY-COBLENTZ, CHAUVILLON. — Les lésions histologiques du test cutané allergique à l'anatoxine diphtérique. (*Bull. Soc. Franç. de Derm. Syph.*, 1936, 43, pp. 1.268-1.272.)
- SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE COMPARÉE. — VIII^e Journée de Pathologie comparée (4 mars 1958) (in *Sem. Méd.*, 20 avril 1958.)

- TEISSIER, REILLY, RIVALIER, CAMBASSEDES et DELALANDE. — Nouvelles recherches sur l'immunité typhique. (*Ann. de Méd.*, 1930, p. 524.)
- TURCU et RUSU. — Efficacité de la réaction de Moloney dans la vaccination contre la diphtérie et la scarlatine avec la toxine formolée chez les sujets de plus de dix ans. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, p. 750.)
- TZANCK. — Les néphrites anaphylactiques. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 juin 1931.)
— Intoxication ou intolérance rénale. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 juin 1934.)
— Les intolérances rénales. (*Encycl. Méd. Chir.*, vol. Rein, 1^{re} édit., pp. 1 à 6.)
— De l'intolérance à l'anaphylaxie. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 février 1930.)
- TZANCK et COTTET. — Les intolérances rénales. (*Presse Méd.*, 14 mars 1934.)
- TZANCK et NEGREANU. — Formes évolutives propres aux intolérances rénales. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 décembre 1934.)
- VAIREL. — Au sujet de deux réactions consécutives à la vaccination mixte T A B. (*Soc. de Biol.*, 1916, p. 578.)
- VERRIER (F.). — Prophylaxie des accidents de la vaccination antidiphtérique chez l'enfant et de la vaccination triple chez l'enfant. (*J. Prat. Par.*, 1938, 52, 643.)
- VINCENT. — Vaccination des albuminuriques avec le T A B. (*Soc. Biol.*, 1916, p. 578.)
- WIDAL et MERY. — Vaccination des albuminuriques. (*Presse Méd.*, 1916.)
- WINTTINGHAM. — Anaphylaxis following administration of tetanus toxoid. (*Brit. Méd. J.*, 1940, p. 292.)
- WYROPAJEV. — (*Virch. Arch. Bd.*, 1935, t. I, p. 295.)
- ZINGHER (A.). — Interpretation of the Schick-Test. The pseudo-reaction and the control-test with results of the Schick-test in recruits for the National Army. (*Coll. Stud. Bus. Lab. Dep. Health New-York*, 19 septembre 1926, 172, 6.)
- ZOELLER. — De l'allergie diphtérique. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, 3^e série, 48, pp. 1.191-1.196.)
— L'anatoxiréaction ou protéinoréaction révélatrice de l'allergie diphtérique. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, 3^e série, 48, pp. 1.032-1.037.)
— Le sujet allergique immunisé. Valeur de l'anatoxiréaction au cours d'une enquête épidémiologique. (*Biol.*, pp. 1.484-1.493.)
— Intradermo-réaction à l'anatoxine diphtérique ou anatoxiréaction. La notion d'allergie dans la diphtérie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, 91, pp. 165-167.)
— La réceptivité et l'immunité dans la diphtérie : l'allergie diphtérique, étude d'immunologie. (*P. M.*, 1924, 32, pp. 779-782.)
- ZUFNIK. — Ophthalmoreaktion bei typhus. (*Munch. Med. Woch.*, 1908, p. 148.)

